Beiträge

zur

pathologischen Anatomie

und zur

allgemeinen Pathologie.

Herausgegeben

von

Prof. Dr. **Aschoff** in Marburg, Prof. Dr. **v. Baumgarten** in Tübingen, Prof. Dr. **Bendz** in Lund, Prof. Dr. **Bollinger** in München, Prof. Dr. **Bostroem** in Gießen, Prof. Dr. **Chiari** in Prag, Prof. Dr. **Eppinger** in Graz, Prof. Dr. **Ernst** in Zürich, Prof. Dr. **Foà** in Turin, Prof. Dr. **C. Golgi** in Pavia, Prof. Dr. **Griffini** in Genua, Prof. Dr. **Hauser** in Erlangen, Prof. Dr. **Homén** in Helsingfors, Prof. Dr. **Klebs** in Hannover, Prof. Dr. **Klemensiewicz** in Graz, Prof. Dr. **Löwit** in Innsbruck, Prof. Dr. **Lustig** in Florenz, Prof. Dr. **Marchand** in Leipzig, Prof. Dr. **Martinotti** in Bologna, Prof. Dr. **Nauwerck** in Chemnitz, Prof. Dr. **Neumann** in Königsberg i. Pr., Prof. Dr. **R. Paltauf** in Wien, Prof. Dr. **O. Pertik** in Budapest, Prof. Dr. **Podwyssozki** in Odessa, Prof. Dr. **Reddingius** in Groningen, Prof. Dr. **Ribbert** in Göttingen, Prof. Dr. **Schottelius** in Freiburg i. Br., Prof. Dr. **Schmorl** in Dresden, Prof. Dr. **Spronck** in Utrecht, Prof. Dr. **Stilling** in Lausanne, Pros. Dr. **Stroebe** in Hannover, Prof. Dr. **Thoma** in Magdeburg-Sudenburg, Prof. Dr. **Tizzoni** in Bologna, Prof. Dr. **Weichselbaum** in Wien, Prof. Dr. **Ziegler** in Freiburg i. Br.

redigiert von

Dr. E. Ziegler,

Professor der patholog. Anatomie und der allgem. Pathologie in Freiburg i. Br.

Sechsunddreissigster Band.

Mit 19 Tafeln und 20 Figuren im Text.



Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1904.

Inhaltsübersicht.

Erstes Heft.

Zweites Heft.

Drittes Heft.

I.

Neue Experimente zur Frage nach der Regenerationsfähigkeit des Gehirns.

Von

Prof. Dr. Max Borst.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Würzburg.

Hierzu Tafel I—IV und 1 Figur im Text.

Ob die spezifische Substanz der nervösen Zentralorgane nach Schädigungen irgend welcher Art imstande ist, mit einer echten Regeneration zu antworten, das ist ein in theoretischer und praktischer Beziehung gleich wichtiges Problem. Man hat die Lösung dieser Frage auf mannigfachste Weise versucht, jedoch ist es bis heute nicht gelungen, zu einem genügend sicheren Resultat zu kommen. Auch die im folgenden mitzuteilenden experimentellen Untersuchungen werden die Frage gewiß nicht nach jeder Richtung hin endgültig entscheiden; jedoch haben sie immerhin, vielleicht infolge der eigenartigen Versuchsanordnung, zu bemerkenswerten und teilweise neuen Resultaten geführt. Diese möchte ich im folgenden zur Kenntnis bringen.

Auf eine genauere Wiedergabe der in der Literatur vorhandenen hierhergehörigen Mitteilungen kann ich um so eher verzichten, als in der Dissertation meines Schülers M. Schenck, in welcher die vorläufigen Resultate der ganzen Untersuchung niedergelegt sind, eine fast vollständige Zusammenstellung gegeben ist. Andrerseits findet sich in den neueren Arbeiten von Stroebe [1], Coën [2]), Keresztszeghy u. Hannss [3]),

---

1) Experimentelle Untersuchungen über die degenerativen und reparatorischen Vorgänge bei der Heilung von Verletzungen des Rückenmarks, Ziegler's Beiträge Bd. 15 p. 383 1894. Ferner: Die allgemeine Histologie

Enderlen[4]), Tedeschi[5]), Tschistowitsch[6]) und Grunert[7]) die (nicht gerade umfangreiche) Literatur mehr oder weniger eingehend besprochen, so daß ich mir wohl erlauben darf, auf diese Arbeiten zu verweisen.

Immerhin will ich in aller Kürze die Hauptresultate der Autoren, soweit sie sich auf das Verhalten der spezifischen Elemente des Nervensystems beziehen, aufführen. Ich füge den zu zitierenden Arbeiten die Jahreszahlen bei, weil es mir von Wichtigkeit für die Beurteilung der betreffenden Angaben erscheint, zu wissen, aus welcher Zeit sie stammen.

Bei niederen Wirbeltieren, Amphibien und Reptilien, beobachteten H. Müller (1864), Fraisse (1885), Caporaso (1889) und Barfurth (1891) mehr oder weniger vollkommene Regeneration des Rückenmarks (beim Triton). Über ähnliche Resultate bei Rana temporaria berichteten Masius u. van Lair (1869).

Viel widersprechender sind die Angaben über das Verhalten der Warmblüter. Von den ältesten Mitteilungen (Gluge (1841), Hasse u. Kölliker (1846)) sehe ich hier ab. Eine Beobachtung von Voit (aus dem Jahre 1868) hat Aufsehen erregt. Dieser Forscher trug Tauben die beiden Großhirnhemisphären ab und fand nach 5 Monaten an der Stelle der Abtragung jederseits eine halbkugelige weiße Masse, die eine mit Flüssigkeit gefüllte kleine Höhle enthielt und ohne merkliche Grenze in den Großhirnschenkel der betreffenden Seite überging; die Masse bestand aus Nervenfasern und Ganglienzellen. Grunert, der in neuerer Zeit (1899) ebenfalls an (ganz jungen) Tauben operierte, indem er kugelförmige Stücke aus dem Großhirn mittels des scharfen Löffels entfernte, leugnet jede Neubildung von Nervenfasern mit Ganglienzellen; die Glia ist jedoch nach Grunert an der Narbenbildung wesentlich beteiligt. Vitzou (1897) will bei einem Affen, dem er die Occipitallappen abgetragen hatte, nach 2 Jahren weitgehende Neubildung von Nervensubstanz (Nervenzellen, Nervenfasern, Glia) beobachtet haben.

---

der degenerativen und regenerativen Prozesse im zentralen und peripheren Nervensystem nach den neuesten Forschungen, Centralbl. f. allg. Pathologie Bd. VI p. 849 1895.

[2]) Über die Heilung von Stichwunden des Gehirns, Ziegler's Beiträge Bd. II p. 107 1888.

[3]) Über Degenerations- und Regenerationsvorgänge am Rückenmark des Hundes nach vollständiger Durchschneidung, Ziegler's Beiträge Bd. XII p. 33 1893.

[4]) Über Stichverletzung des Rückenmarks, Experimentelle und klinische Untersuchungen, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. XL p. 201 1895.

[5]) Anatomisch-experimenteller Beitrag zum Studium der Regeneration des Gewebes des Zentralnervensystems, Ziegler's Beiträge Bd. XXI p. 43 1897.

[6]) Über die Heilung aseptischer traumatischer Gehirnverletzungen, Ziegler's Beiträge Bd. XXIII p. 321 1898.

[7]) Experimentelle Untersuchungen über die Regenerationsfähigkeit des Gehirns bei Tauben, Festschrift für Neumann p. 390 1899.

Unger, Mondino, Coën, Sanarelli, Levi, Tedeschi, Tschistowitsch führten am Groß- und Kleinhirn ihrer Versuchstiere allerlei Verletzungen, vor allem Stichwunden (z. T. mit glühenden Nadeln) aus. Mondino (1885, 1886) fand (beim Meerschweinchen) mitotische Teilung von Nervenzellen. Coën (1888) beobachtete (bei Kaninchen und Meerschweinchen) innerhalb der ersten 12 Tage nach der Verletzung Karyokinese in Ganglienzellen; an der Narbenbildung beteiligte sich die Glia in bemerkenswerter Weise; eine Reproduktion des verloren gegangenen Hirngewebes trat jedoch nicht ein. Sanarelli (1890) berichtete ebenfalls über Mitosen in Nervenzellen und Gliazellen; die Nervenzellenmitosen waren nach 12 Tagen p. op. fast verschwunden; sie sollen überhaupt atypisch verlaufen sein und zum Untergang der betreffenden Zellen geführt haben; in der Umgebung der Narbe bildete sich ein dichtes Glianetz aus. Von zahlreichen mitotischen Figuren in Nervenzellen weiß Levi (1896) zu erzählen. Tedeschi (1897) operierte an Hunden, Kaninchen, Katzen, Meerschweinchen. Er machte Stichwunden mit glühenden Nadeln, kauterisierte die Hirnrinde mit dem Paquelin, führte Fremdkörper (Paraffinscheibchen) ein, resezierte ausgedehnt und tief Stücke der Hirnmasse, injizierte subdural verschiedene pathogene Bakterien etc. Tedeschi konstatierte (z. T. auch mit der Golgi'schen Methode) in allen Fällen reichliche Neubildung von Gliazellen und Nervenzellen (Mitosen!) Auch Nervenfasern sollen sich neugebildet haben. Im Gegensatz hierzu stehen die Resultate, die Tschistowitsch (1898) erhielt, der bei Tauben, Hunden und Kaninchen Stichwunden des Großhirns setzte, dann aber auch kleine aseptische Fremdkörper (Celloidinröhrchen) in die Hirnmasse einführte. Tschistowitsch fand schon vom 3. Tag nach der Verletzung an beschränkte Vergrößerung und Vermehrung (Mitosen!) der Gliazellen (Langstrahler); die Nervenzellen zeigten nur degenerative Veränderungen. Bezüglich der Nervenfasern kam Tschistowitsch zu keiner sicheren Entscheidung. Dem Epithel der Hirnventrikel schreibt er zwar eine gewisse Proliferationfähigkeit zu, jedoch nur in dem Sinne der Überkleidung eines etwa entstandenen Oberflächendefekts. Ich werde auf die interessante Arbeit Tschistowitsch's später noch öfter zurückkommen. Daher mögen vorläufig diese kurzen Hinweise genügen.

Von experimentellen Arbeiten, soweit sie das Gehirn betreffen, erwähne ich noch Unger[1]) (1880) und Friedmann[2]) (1886, 1887, 1888, 1890, 1891), welch Letzterer durch mechanische, chemische, traumatische

[1]) Histologische Untersuchungen über traumatische Hirnentzündung, Sitzungsber. der Wiener Akademie, mathemat.-naturw. Klasse, Bd. 81 1880.

[2]) Über progressive Veränderungen an Ganglienzellen, Arch. f. Psych. Bd. XIX 1888. Über die degenerativen Veränderungen der Ganglienzellen bei akuter Myelitis, Neurol. Centralbl. Nr. 1 1891. Siehe ferner: Münchner med. Wochenschrift p. 433 1886, Arch. für Psych. Bd. 18 1887, ibidem Bd. 21 1890.

Einwirkungen die verschiedensten (entzündlichen) Prozesse im Hirn hervorrief. Auch FRIEDMANN beobachtete (neben zweifelloser Wucherung der Glia) an den Nervenzellen die ersten Stadien der mitotischen Teilung. Eigenartig ist die Ansicht FRIEDMANN's von einem Verlorengehen der spezifischen Eigenschaften, einer „Verjüngung" der sich teilenden Ganglienzellen.

Was sonst noch über Regenerationsvorgänge im Gehirn bekannt geworden ist, betrifft gelegentliche Befunde bei den verschiedensten Verhältnissen: DEMME (1863) berichtete über Neubildung von Nervenfasern in einer 2 Monate alten Großhirnnarbe. v. KAHLDEN [1]) (1891) untersuchte ältere Schuß- und Stichverletzungen des Gehirnes, ohne eine Beteiligung nervöser Elemente an der Vernarbung konstatieren zu können; auch die Neuroglia spielt keine nennenswerte Rolle. Dasselbe fand ZIEGLER bei einer 2 Jahre alten Stichverletzung des Gehirns. ZIEGLER (1878) untersuchte auch experimentell die Heilung von Stichwunden im Kaninchenhirn, er sah aber wenig Glianeubildung; die Narbe bestand vorwiegend aus gefäßhaltigem Bindegewebe. WEIGERT (1895) spricht sich sehr bestimmt für die Teilnahme der Neuroglia bei der Heilung von Defekten aus; die festen Narben nach ischämischen Nekrosen z. B. beständen aus dichtgewebten Gliamassen. Von den (zum großen Teil zeitlich weit zurückliegenden) Angaben über das Vorkommen von Proliferation der Ganglienzellen bei Abdominaltyphus, Meningitis, verschiedenen Formen der Encephalitis (auch experimentell erzeugter traumatischer), bei Hirntumoren, progressiver Paralyse etc. (GLUGE 1841, TIGGES 1863, MEYNERT 1866, HOFFMANN 1868, JOLLY 1869, FLEISCHL 1872, LUBIMOFF 1873, CECHERELLI 1874, UNGER 1880, POPOFF 1875 und 1882, SMIGRODSKI 1888), denen die Befunde WITKOWSKI's (1883) entgegenstehen, sei hier nur andeutungsweise die Rede.

Was die auf die Regeneration des Rückenmarks sich beziehenden Arbeiten anlangt, so wurden von den betreffenden Autoren teils halbseitige oder totale Durchschneidungen, teils partielle Zerstörungen des Rückenmarkscylinders vorgenommen; endlich wurden allerlei Verletzungen, insbesondere auch Durchstechungen ausgeführt.

Zur ersten Gruppe gehören folgende Autoren: BROWN-SÉQUARD (1850 u. 1892) fand (bei Tauben) Neubildung von Nervenfasern und Ganglienzellen. DENTAN (1873) konnte (bei Hunden) nur neugebildete Nervenfasern, nicht aber Nervenzellen beobachten. BURRESI [2]) (1875) beobachtete nach halbseitiger Durchschneidung des Rückenmarks infolge einer Stichverletzung beim Menschen auffallend rasche Besserung der eingetretenen Lähmungen. PICCOLO e SANTA SIRENA [3]) (1876), SCHIEFFER-

---

[1]) s. a. RICH. SCHULTZ, I.-D., Freiburg 1891.

[2]) Sulle ferite del midollo spinale etc., Lo Sperimentale Bd. 38 Heft 12 p. 61. S. a. Schmidt's Jahrb. 1876.

[3]) Lo Sperimentale p. 461 1875.

DECKER (1876) und WEISS (1879) fanden (alle Drei bei Hunden) keine Regeneration der Nervensubstanz. Ebenso TURNER[1]) (1891) bei Affen. KERESZTSZEGHY und HANNSS (1893) konstatierten (bei Hunden) zwar Mitosen in Gliazellen, stellen aber jede progressive Veränderung an Ganglienzellen in Abrede; bezüglich der Nervenfasern sind sie zu keiner sicheren Entscheidung gekommen. Bemerkenswert ist, daß bei ihren Versuchen in späteren Stadien zwischen degenerierten Nervenfasern auch normale Fasern auftraten; die Autoren glaubten diese Erscheinung aber im Sinne einer Erholung und Wiederherstellung von primär nur mäßig geschädigten Nervenfasern deuten zu dürfen. Übrigens sahen sie auch Bilder, welche für Teilung von Achsencylindern sprachen. MARINESCO (1894) sah (bei Hunden) neben Gliawucherung die ersten Stadien der Karyokinese an Ganglienzellen; Metakinese bzw. Bildung neuer Kerne trat aber nicht ein. Die teilweisen und vollständigen Durchschneidungen des Rückenmarks, welche STROEBE (an erwachsenen Kaninchen) vornahm (1894), führten ihn zu der Überzeugung, daß an Ganglienzellen keine, an Gliazellen nur geringe, lokal beschränkte Neubildungsprozesse vorkommen; an den Nervenfasern war ein spärliches Auswachsen, das aber nicht zu vollkommener Regeneration führte, zu bemerken. Von Interesse ist, daß STROEBE nach Quetschung der hinteren Wurzeln des Rückenmarks ein beträchtliches regeneratives Auswachsen von Nervenfasern (vom Spinalganglion her) in die Rückenmarksnarbe hinein konstatieren konnte. Über eine ähnliche Beobachtung verfügt auch der Verfasser: es waren in einem Falle von Quetschung des Rückenmarks im Anschluß an Wirbelfraktur (nach Verlauf von 3 Jahren) an der hinteren und vorderen Zirkumferenz des Rückenmarkcylinders Einstrahlungen von neugebildeten markhaltigen Nervenfasern in die Narbe zu sehen.[2]) KAHLER, der ebenfalls hintere

---

[1]) Fortschritte der Medizin Nr. 1 1893.

[2]) Anmerkung: Ich führe den (in der Dissertation von NICOLAIER Würzburg 1897) beschriebenen Fall hier an: An der Wirbelsäule fanden sich allerhand Anzeichen des einstmals bestandenen Bruches. Das Rückenmark war an der betreffenden Stelle mit einer ringförmigen Einschnürung versehen, indem der periphere und der zentrale Anteil desselben in eine stumpfe konische Verjüngung ausliefen. Auf dem Durchschnitt durch die Verletzungsstelle fanden sich Höhlen und Erweichungsherde, zum Teil eingeschlossen in festere, wie narbige Gewebsmassen; nach auf- und abwärts waren sekundäre Degenerationen in den Hinter- bzw. Seitensträngen zu konstatieren. Mikroskopisch war die Rückenmarksnarbe durch eine mächtige, von der verdickten Pia ausgehende Wucherung gefäßhaltigen, zellenreichen Bindegewebes, welches sich von verschiedenen Seiten her in die größtenteils zerstörte Rückenmarkssubstanz hineinsenkte. Zugleich war aber auch die Glia beträchtlich gewuchert und an vielen Stellen in einen überaus dichten Faserfilz verwandelt. Die markhaltige Substanz des Rückenmarks war im Bereiche der Verletzungsstelle auf ein Minimum reduziert. Sowohl von der vorderen, wie von der hinteren Peripherie des Rückenmarks senkten sich

Wurzeln durchschnitt, fand Regeneration von Nervenfasern vom Ganglion her nur soweit, als dieselben sich außerhalb des Rückenmarks befanden.

Hierzu muß eine neuere, sehr intessante Arbeit von FICKLER [1]) (1899) erwähnt werden. Dieser Autor fand bei Rückenmarkskompression durch Wirbelkaries im Bereich mehrerer Segmente proximal von der Stelle der stärksten Kompression neugebildete Nervenfasern, die, aus der grauen Substanz der Vorderhörner kommend, zuerst (in den perivaskulären Lymphräumen) an den kleinen Gefäßen der Peripherie der grauen Substanz auftraten, sich an den Zentralvenen sammelten und dann entlang von kommunizierenden Venen in den Pialfortsatz im Sulcus longitudinalis anterior übertraten. Distal von der Kompressionsstelle kehrten die sämtlichen im Sulcus longitudinalis anterior gelegenen Nervenfasern auf dem gleichen Weg ins Rückenmark zurück und verteilten sich schließlich in der grauen Substanz. FICKLER weist auf eine ähnliche

---

neue Nervenfaserbündel von dem Charakter der peripheren Nervenfasern in die Narbe ein. Nicht nur im Bereich des vorderen und hinteren Septums fand man reichlich spindelzellenhaltige Faserzüge, welche markhaltige Nervenfasern einschlossen, tief zwischen den degenerierten Partieen des Rückenmarks vor, sondern auch dicht neben dem Zentralkanal und in der Gegend der Vorderhörner traf man auf dieselben; überhaupt fanden sie sich überall, wo sich die erwähnten Einstrahlungen des gefäßhaltigen Bindegewebes konstatieren ließen. Ganz ähnliche, ebenfalls durch starke Kernwucherung ausgezeichnete Nervenbündel, lagen an der Peripherie des Rückenmarks zwischen den Bindegewebslagern der stark verdickten, weichen Rückenmarkshaut zerstreut. Nach diesem Befund konnte man annehmen, daß nicht nur von den hinteren Wurzeln Regenerationsvorgänge ausgegangen waren, sondern daß auch eine Neubildung von Nervenfasern von vorderen, ober- oder unterhalb der eigentlichen Verletzungsstelle gelegenen (vielleicht seinerzeit partiell mitverletzten) Wurzeln statthatte. Ob Nervenfasern auch von den Rückenmarksstümpfen her neu gebildet worden waren, das konnte in diesem Fall nicht mit Sicherheit festgestellt werden; jedoch sprach manches dafür. Die Wucherung der Nervenfasern in der Rückenmarksnarbe war ziemlich regellos und erinnerte infolge der innigen Verflechtung der Nervenfasern mit dem neugebildeten Bindegewebe an die sogenannten Amputationsneurome. Sicher ging auch ein großer Teil der neugebildeten Nervenfasern wieder zugrunde, teils unter der starken Wucherung der Kerne der SCHWANN'schen Scheide bzw. des interstitiellen Bindegewebes, teils infolge der Schrumpfungsvorgänge, die sich in dem Narbengewebe entwickelten, in welches die neugebildeten Nervenfasern eingebettet waren. — In einem zweiten Fall von Querschnittsverletzung des Rückenmarks durch Wirbelfraktur fand ich 4 Monate nach dem Unfall, ebenfalls an der hinteren und vorderen Peripherie des Rückenmarks, junge Nervenfasern in die Narbe reichlich eingewachsen; daneben war aber auch ein Auswachsen von Fasern der Rückenmarksstümpfe selbst (insbesondere des zentralen) sicher zu stellen (s. GLANTZ, Diss., Würzburg 1904).

[1]) Studien zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Rückenmarkskompression bei Wirbelkaries, I.-D., Erlangen 1899/1900.

Beobachtung von SAXER bei Syringomyelie hin und erwähnt anatomisch untersuchte Fälle von Heilung von Rückenmarkskompression (CHARCOT-MICHAUD und KRÖGER). Die neugebildeten Fasern in seinen eigenen Fällen hält FICKER für Ausläufer der von ihrem Endziel (durch die Kompression und ihre Folgen) abgeschnittenen Fasern der Pyramidenseitenstränge, welche eine neue Verbindung zwischen sich und den motorischen Ganglienzellen unterhalb der Kompressionsstelle hergestellt hätten.

Partielle Zerstörungen des Rückenmarks nahmen (bei Hunden) EICHHORST und NAUNYN (1874) vor: sie fanden in der danach entstandenen Narbe spärliche Nervenfasern vor; Ganglienzellenvermehrung wurde jedoch nicht beobachtet. Später (1880) hat EICHHORST an sehr jungen Hunden experimentiert und in auffallend kurzer Zeit nach der Verletzung markhaltige und marklose Nervenfasern, sowie ganglienzellenähnliche Gebilde in der Narbe vorgefunden. Bei Rückenmarksverletzungen, die SGOBBO (bei Hunden und Tauben) ausführte (1881), konnte nichts von Regeneration der nervösen Substanz beobachtet werden; nur an den Zentralkanalepithelien waren progressive Vorgänge zu bemerken.

Stichverletzungen des Rückenmarks unternahmen FÜRSTNER u. KNOBLAUCH (1892) bei Kaninchen und Hunden, ferner ENDERLEN (1895) (bei Kaninchen, Hunden und Mäusen). Diese Autoren kamen zu ungefähr gleichen Resultaten; sie fanden progressive Veränderungen der Gliazellen (ENDERLEN sah Mitosen in solchen Zellen schon nach 2 Tagen), nicht aber an Nervenzellen. ENDERLEN machte Stich- oder Schnittverletzungen mit einer aseptischen Nadel bzw. mit einem Skalpell. Er beobachtete an den Nervenzellen zwar Chromatinvermehrung und deutet das als einen Anlauf zur Vermehrung. Die Teilung erfährt aber dann eine Störung, sie wird abortiv; typische karyokinetische Figuren hat ENDERLEN an Ganglienzellen niemals gesehen.

Vorwiegend mit der sekundären Degeneration im Rückenmark beschäftigen sich die Arbeiten von HOMÉN, LÖWENTHAL, TOOTH, BARBACCI; ferner gehören hierher noch Angaben von SCHIEFFERDECKER, HOFRICHTER, FÜRSTNER und KNOBLAUCH, sowie von STROEBE (s. hierüber STROEBE l. c.).

HOMÉN (1885) fand nach halbseitigen Durchschneidungen des Rückenmarks (bei Hunden) im Gebiet der sekundären Degeneration Vergrößerung und geringe Vermehrung der Gliazellen; sichere Mitosen konnte er in diesen Zellen nicht nachweisen. LÖWENTHAL (1885) konstatierte im Verlauf der nach experimentellen Hirn- und Rückenmarksverletzungen eintretenden sekundären Degeneration in späteren Stadien Gliawucherung. TOOTH (1889) nahm Rückenmarksdurchschneidungen (bei Affen) vor und studierte außerdem die sekundäre Degeneration nach Querschnittsläsionen des Rückenmarks durch Fraktur, Tumoren etc. Er fand Verdickung der Glia und Vermehrung der Gliakerne; Neubildung von

Nervenfasern sah er nicht. Verdickung der Glia und Vermehrung der Gliakerne fanden auch (1891) BARBACCI (Fälle vom Menschen und Experimente an Hunden und Katzen) und (1892) FÜRSTNER u. KNOBLAUCH (bei Hunden); ersterer konnte trotz besonders darauf gerichteter Untersuchung keine Mitosen in Gliazellen nachweisen. STROEBE gelang dieser Nachweis; er gibt an, daß bei der sekundären Degeneration, bei welcher es sich nur um ein Zugrundegehen der Nervenfasern mit Erhaltung der Glia und des Bindegewebes handle, die Neuroglia in äußerst langsamem Tempo zunehme. Bei Schnittwunden und Erweichungen würden mehr oder weniger größere Defekte im Zentralnervensystem gesetzt, welche nicht von Glia, sondern vom Blutgefäßbindegewebsapparat ausgefüllt würden. Die Glia zeige hier „nur eine lokale Vermehrung ihrer Elemente in der Randzone der Lücke, aber keine wirkliche Neubildung eigener Gewebsmassen". Im Rückenmark könnten die Nervenfasern „einen Anlauf zu einer Neubildung von jungen Elementen zeigen".

Die bekannten und allgemein anerkannten Hyperplasieen der Glia bei den diffusen und herdförmigen Sklerosen, bei den sog. Gliosen der verschiedensten Art, endlich die geschwulstmäßigen gliösen Wucherungen bei Gliomen und sog. Gliosarkomen sollen hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Von geschwulstmäßigen Neubildungen im Zentralnervensystem, welche außer Gliazellen und Gliafasern auch Nervenfasern und Ganglienzellen neuer Bildung enthalten, sind einige mehr oder weniger gut beglaubigte Fälle bekannt geworden KLEBS, VIRCHOW, E. WAGNER, BAUMANN-ZIEGLER, HARTDEGEN, BORST [1])).

Der Vollständigkeit halber führe ich noch die Untersuchungen über die Regenerationsfähigkeit der nervösen Bestandteile der Sympathikus- und Spinalganglien an: hierbei kamen VALENTIN (1839), WALTER (1853), ROBINSON (1873), CATTANI (1885) zu positiven, SCHRADER (1850), MONTI und FIESCHI (1895), TIRELLI (1895) zu negativen Resultaten. Hierzu wären die eigenartigen Geschwülste der Sympathikusganglien zu erwähnen, welche Mengen von marklosen und markhaltigen Nervenfasern und von Ganglienzellen enthalten (LORETZ, SOYKA, AXEL KEY, WEICHSELBAUM, BUSSE, KNAUSS, M. B. SCHMIDT, BRÜCHANOW, BENEKE, BORST [2])).

Nach Erscheinen der oben erwähnten Arbeit von TSCHISTOWITSCH sind nur ganz vereinzelte Angaben über Regeneration im zentralen Nervensystem zur Kenntnis gelangt. Der Arbeit von GRUNERT wurde

---

[1]) Ein wahres Neuroglioma ganglionare in der Wand eines Seitenventrikels des Gehirns. S. a. DUMAS, Diss., Würzburg 1904.

[2]) Ein Fall von wahrem Neuroma ganglionare, Sitzgsber. d. phys. med. Ges., Würzburg 1897.

schon gedacht (s. o.). Weiter wäre HEGLER[1]) zu erwähnen, der ältere Hirnverletzungen bei zwei Menschen (3 und 8 Jahre nach der Verletzung) zu untersuchen Gelegenheit hatte. HEGLER (l. c.) schreibt dem Bindegewebe den fast ausschließlichen Anteil an der Narbenbildung zu; die Glia vermehrt sich nur spärlich im Bereich der sekundären Degenerationen der Nervensubstanz, nicht an Stelle der primären Verletzung. Ganglienzellen und Nervenfasern werden nicht neugebildet. CHENZINSKI[2]) (1902) untersuchte eine 27 Monate alte Schußwunde des Gehirns bei einem jungen Manne; er fand vorwiegend Bindegewebswucherung; jedoch war auch die Glia an der Narbe nennenswert beteiligt. Ferner hat GUIZETTI[3]) (1897) auf experimentellem Wege ischämische Hirnerweichungen erzielt und dabei Zerfall der Nervenzellen und Achsencylinder einerseits, mäßige Vermehrung und Hypertrophie der an die Erweichung angrenzenden Gliazellen andrerseits gefunden. STORCH[4]) (1899) sah in der Umgebung blutiger Hirnerweichung faserbildende Spinnenzellen auftreten. SCAGLIOSI[5]) (1898) beobachtete (bei Kaninchen) nach experimenteller Gehirnerschütterung innerhalb der ersten 12 Stunden nach dem Trauma Formveränderungen und Vermehrung der Gliazellen und ihrer Fortsätze. L. W. WEBER bemerkt hierzu mit Recht, daß diese Resultate, weil mit der unsicheren GOLGI'schen Methode gewonnen, vorsichtig beurteilt werden müßten (das gilt auch von den Resultaten TEDESCHI's, s. früher). FRIEDMANN[6]) (1898) wies auf die Wucherungsvorgänge der Glia bei der nicht eiterigen Encephalitis hin. HAMMER[7]) sah Vermehrung der Gliazellen (bei Tuberkuloseinfektion) in der Umgebung der erkrankten Ganglienzellen; letztere werden von den Gliazellen resorbiert (s. a. u.). SAILER[8]) (1898) experimentierte an einer Katze (mit glühendem Platindraht); er fand 72 Stunden post op. Degenerationen der Ganglienzellen und Vermehrung der Glia (vorwiegend Verdickung des vorhandenen Faserfilzes, weniger Neubildung von Gliazellen und

---

[1]) Zur Frage der Regenerationsfähigkeit des Gehirns, Arb. a. d. path. Inst. Tübingen I p. 44.

[2]) Zur Frage über die Heilung von Hirnwunden, Centralbl. für allgem. Pathologie XIII p. 161 1902.

[3]) Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Histologie der ischämischen Hirnerweichung, Arch. p. le science med. Vol. XXI Nr. 1 (ref. im Centralbl. f. allg. Path. Bd. IX p. 343 1898.

[4]) Über die pathologisch anatomischen Vorgänge am Stützgerüst des Zentralnervensystems, Virch. Archiv Bd. 157 p. 127 1899.

[5]) Über die Gehirnerschütterung, Virchow's Archiv Bd. 152 p. 487 1898.

[6]) Zur Lehre, insbesondere zur pathologischen Anatomie der nicht eiterigen Encephalitis, Deutsche Zeitschrift f. Nerv. Heilk. Bd. XIV 1898.

[7]) Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde Bd. XII 1898.

[8]) Changes in the central nervous system after aseptic injury, Proc. of the path. soc. of Philadelphia Bd. I Nr. 3 15. Januar 1898. Ref. in Revue neurol. Nr. 17 1898.

Fasern). E. Müller [1]) untersuchte Fälle von älterer traumatischer bzw. ischämischer Zerstörung des Gehirns (rostfarbene Narben, Erweichungsherde etc.) vom Menschen. Er fand bedeutende Wucherungen der Neuroglia; diese bildete die eigentliche Narbe; die Entwicklung von gewöhnlichem Bindegewebe war von geringem Umfang. Oft war die Verlaufsrichtung der neugebildeten Neurogliafasern eine von der normalen abweichende; auch waren die einzelnen Fasern oft sehr dick. Müller hatte den Eindruck, daß die Richtung der Fasern gewissen statischen Gesetzen gehorche.

In dem Referat über die Neuroglia von L. W. Weber [2]) (1903) finden sich einige Angaben über morphologische Veränderungen der Gliaelemente bei Wucherungs- und Rückbildungsprozessen. Weber geht zunächst von der bekannten (zuerst von v. Rindfleisch vertretenen) Anschauung v. Lenhossék's aus, daß neben voll ausgebildeten Spinnenzellen in den Zentralorganen auch „agenetische", zeitlebens auf dem ursprünglich glatten Zustand verharrende Gliazellen, gewissermaßen nicht ganz aufgebrauchte Reste aus der ersten Entwicklung, vorhanden sein könnten, welche durch Reize in einen Zustand der Wucherung geraten, und auch zur Entstehung von Gliomen führen können.

Weber führt die mit dieser Anschauung gut zu vereinbarenden Befunde von neuroepithelialen Wucherungen in Gliomen des Hirnes und Rückenmarks (Syringomyelie) an [3]), und erwähnt ferner eigene und fremde Beobachtungen (Neurath, Eurich, Scarpatetti, Sailer) über das Vorkommen unentwickelter, auf einer embryonalen Stufe stehen gebliebener Gliazellen in der Hirnrinde bei idiotischen und epileptischen Kindern. Zugleich führt Weber eine Beobachtung von v. Kölliker an, der bei einem $1^1/_2$ jährigen Kinde noch weithin in der grauen Substanz verästelte Ependymzellen des Zentralkanals vorfand. Ähnliches beobachtete Weber selbst bei einem 30jährigen Manne. In dem in Rede stehenden Referat findet sich ferner die Ansicht Nissl's wiedergegeben, der auch den ausgebildeten Gliazellen eine weitgehende Proliferationsfähigkeit zuschreibt, und direkte wie indirekte Kernteilung an solchen Zellen reichlich beobachtet hat. Dabei entstehen große vielgestaltige, mit reichlichen protoplasmatischen Fortsätzen versehene Zellen, sog. echte Spinnenzellen, Monstregliazellen, wie sie von vielen Autoren für Gliome und Gliosen aller Art reichlich beschrieben worden sind (z. B. von Bonome, Raymond, Fischer, Storch, Marinesco, Eurich, Robertson, Aguerre,

---

[1]) Über die Beteiligung der Neuroglia an der Narbenbildung im Gehirn, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde Bd. XXIII 1903.

[2]) Der heutige Stand der Neurogliafrage, Zusammenfassendes Referat, Centralbl. f. allg. Path. 1903.

[3]) Vgl. hierzu auch meine Befunde von epithelbekleideten Cysten in den disseminierten Hirnherden eines Falles von multipler Sklerose, Ziegler's Beiträge Bd. XXI 1897.

Henneberg, Schuster und Bielschowski, Weber — zitiert bei Weber). Aus den protoplasmatischen Ausläufern dieser Zellen differenzieren sich dann die eigentlichen Gliafibrillen; kommt der Prozeß zum Abschluß, so bilden sich die vergrößerten Gliazellen wieder zurück. Wichtig ist, daß diese ganze Umwandlung der normalen Gliazellen ohne Kernteilung verlaufen kann, sofern es nur darauf ankommt, keine neuen Zellen, sondern nur neue Fibrillen zu produzieren. Bemerkenswert für die folgenden Betrachtungen ist ferner die Ansicht Nissl's, daß die Gliazellen außer der Fibrillenbildung auch die Aufgabe haben, als Wanderzellen und Phagocyten aufzutreten. Die sogenannten Körnchenzellen seien nichts anderes als fortsatzlose Gliazellen, und die bei chronischen Entzündungen in der nächsten Umgebung der Gefäße (in der Lymphscheide) auftretenden Zellen seien zum geringsten Teil Leukocyten, fixe Gewebszellen und Plasmazellen, der Mehrzahl nach aber Gliazellen. Weber stimmt dieser Anschauung nach eigenen Beobachtungen wenigstens für gewisse Fälle von Epilepsie und anderen Geisteskrankheiten zu.

Die gleichen Elemente findet man nach der Angabe der Autoren auch bei frischeren Ganglienzellendegenerationen in dem sogenannten periganglionären Raum vor; sie liegen hier den Nervenzellen dicht an, oder man findet sie in lakunenartigen Einbuchtungen der Nervenzellen vor. Sie scheinen danach an der Auflösung der Ganglienzellen beteiligt zu sein; wenigstens trifft man sie oft in kleinen Gruppen an Stelle zugrunde gegangener Ganglienzellen. Diese Zellen, welche von den Autoren als Trabanten der Ganglienzellen bzw. als Neuronophagen bezeichnet werden (Friedmann, Hammer, Marinesco, Raymond, Claus, Franco, Anglade, Weber — zitiert bei Weber), sollen nach der Ansicht einiger Forscher keine gewöhnlichen Wanderzellen sein, sondern werden (wegen ihrer Kernbeschaffenheit (?)) ebenfalls von Gliazellen abgeleitet. Ich werde bei der Wiedergabe meiner Untersuchungsresultate auf diese Dinge zurückkommen.

An letzter Stelle erwähne ich von Arbeiten aus der neuesten Zeit Strähhuber [1]) (1903), der einen wertvollen Beitrag zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose des Zentralnervensystems geliefert hat. Ohne auf anderes einzugehen, erwähne ich nur, daß Strähhuber mit einer eigenen Achsencylinder-Färbemethode in den sklerotischen Herden reichliche feine Achsencylinder und Markfasern nachweisen konnte, die er für neugebildete hält. Seine Gründe für diese Annahme sind: die stellenweise dichte Lagerung der auffallend

---

[1]) Strähhuber, Über Degenerations- und Proliferationsvorgänge bei multipler Sklerose etc., Ziegler's Beitr. z. path. Anatomie Bd. 33 p. 409 1903. Siehe ferner: Eine elektive Färbung des Achsencylinders etc., Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. 12 p. 422 1901.

feinen, nackten und markhaltigen Fasern; die Tatsache, daß diese Fasern „sich häufig nicht genau an die ihnen präformierte Nervenfaserlücke halten", andrerseits manchmal zu mehreren in einem einzigen Hohlraum liegen; ferner die eigentümliche Schlängelung, Überkreuzung, endlich die gelegentlich beobachtete sehr deutliche Gabelung der Fasern. STRÄHHUBER bemerkt, daß auch HUBER, GOLDSCHEIDER, SCHMAUS die Möglichkeit einer Nervenfaserneubildung bei der multiplen Sklerose zugegeben hätten. Er glaubt, daß die Regeneration von Nervenfasern „bestimmter Bahnen bedürfe, daß sie nicht durch in toto zertrümmertes Gewebe oder wirre Glia- oder Bindegewebsmassen ihren Weg zu nehmen vermöge", und daß eine reichlichere Regeneration mit dem Effekt der Wiederherstellung der Kontinuität da eintreten werde, wo, wie z. B. bei der multiplen Sklerose „die früher von Nervenfasern eingenommenen, schlauchförmigen Hohlräume eine geradezu ideale Bahn für die Wiedervereinigung der (sc. bei der multiplen Sklerose — Verf.) nur eine meist relativ kurze Strecke zerstörten Nervenfasern bilden". Es sei erwähnt, daß schon vor STRÄHHUBER eine Regeneration von Nervenfasern in den Herden der multiplen Sklerose von POPOFF und ERBEN behauptet wurde. Schon CHARCOT hatte daran gedacht, daß wenigstens die zerfallenen Markscheiden sich wieder herstellen könnten. Die mit den neuesten Achsencylinderfärbungen untersuchten Fälle von multiplen Sklerose (BIELSCHOWSKY, BARTELS) ließen jedoch eine Regeneration der Nervenfasern nicht feststellen.

Aus dieser summarischen Literaturübersicht geht hervor, daß über die Regenerationsfähigkeit des Zentralnervensystems, besonders des Gehirns, bedeutende Meinungsverschiedenheiten bestehen. Dieser Gegensatz erklärt sich (z. T. wenigstens) aus einigen Momenten, die schon TSCHISTOWITSCH hervorgehoben hat. Ich will gar nicht davon reden, daß Mitteilungen aus früherer Zeit, in welcher der Vorgang der indirekten Kernteilung noch unbekannt war, und die technischen Hilfsmittel eine Unterscheidung der einzelnen Zellformen nur sehr unvollkommen gestatteten, sehr vorsichtig beurteilt werden müssen. Außer diesem Punkt sind noch eine Reihe anderer zu berücksichtigen. So spielt sicher nicht nur die Art, sondern auch das Alter der Versuchstiere eine Rolle. Daß bei niederen Wirbeltieren, Amphibien und Reptilien (z. B. beim Triton und beim Frosch) das Zentralnervengewebe in hohem Grade regenerationsfähig ist, scheint nach den vorliegenden Untersuchungen ziemlich sicher gestellt. Die Regeneration geht hier bei Rückenmarksdurchtrennungen nach dem Schema der embryonalen Entwicklung vom Zentralkanalepithel aus. Anders liegt die Sache bei den Warmblütern, bei den höheren Säugetieren und beim Menschen. Hier haben aber einige Autoren die Beobachtung gemacht, daß bei älteren Tieren die Regenerationsvorgänge bedeutend geringer waren, als bei neugeborenen oder sehr jungen Geschöpfen der gleichen Art. Hierzu wären die Befunde

von BUCHHOLZ[1]) (1890) zu erwähnen, der im wachsenden normalen Zentralnervensystem Mitosen in Ganglienzellen beobachtete — jedoch nicht in schon fertig gebildeten, sondern in den noch unentwickelten Elementen. In dritter Linie ist bei der Beurteilung der verschiedenen Forschungsresultate die Mannigfaltigkeit der Bedingungen in Erwägung zu ziehen, unter denen die beobachteten Vorgänge am Zentralnervensystem sich abspielten. Eine glatte Schnittwunde, eine Zerstörung mit dem Paquelin, ein Stich entweder mit einer glühenden oder kalten aseptischen Nadel, eine umfangreiche Resektion, die Inokulation eitererregender Bakterien, die Einführung heftig reizend wirkender oder nekrotisierender chemischer Substanzen, die Versenkung aseptischer Fremdkörper etc. etc. — das sind doch sehr mannigfaltige Eingriffe, die von dem betroffenen Gewebe gewiß in sehr verschiedenartiger Weise beantwortet werden. Dies betonen auch ENDERLEN, TSCHISTOWITSCH u. A. Wir wissen aus zahlreichen Untersuchungen von gröberen Verletzungen und Zerstörungen des Zentralnervengewebes, daß nach derartigen, mehr oder weniger akut auftretenden Läsionen von einigem Umfang die Narbe zum weitaus größtem Teile von dem Blutgefäßbindegewebsapparate geleistet wird. Wir wissen aber andrerseits, daß bei langsam fortschreitenden und weniger ausgedehnten Prozessen, bei welchen es zunächst nicht zur völligen Auflösung der ganzen Struktur kommt, zum mindesten die Neuroglia einer bedeutenderen Vermehrung fähig ist (z. B. bei den sekundären Degenerationen, bei den diffusen und herdförmigen Sklerosen etc.).

Daß das Erhaltenbleiben der gröberen Struktur eines Organs auf den Ablauf der Regenerationsvorgänge ganz im allgemeinen einen bedeutenden Einfluß hat, das ist bekannt. Die sogenannte atypische Regeneration beruht zum großen Teile auf gröberen Abänderungen des Terrains, auf dem sich die Neubildungsprozesse abspielen sollen. Was das Nervensystem anlangt, so darf man in dieser Beziehung nur an die bekannten Untersuchungen über die Regeneration peripherer Nerven nach Durchschneidung erinnern, wobei die erhaltenen SCHWANN'schen Scheiden des peripheren Stumpfes von den auswachsenden Achsencylindern des zentralen als Bahnen benutzt werden. Überhaupt haben Versuche aus den letzten Jahren (vgl. die bekannten Verwachsungsexperimente BORN's und die Beobachtungen FORSSMANN's[2]) über die Wachstumsrichtung durchtrennter peripherer Nerven) gezeigt, daß bei der Regeneration und bei dem Gewebswachstum im allgemeinen eine gewisse Sympathie der Gewebe,

[1]) BUCHHOLZ, Über das Vorkommen von Karyokinesen in Zellen des Zentralnervensystems von neugeborenen und jungen Hunden und Kaninchen, Neurolog. Centralbl. p. 140 1890.

[2]) Über die Ursachen, welche die Wachstumsrichtung der peripheren Nervenfasern bei der Regeneration bestimmen, Ziegler's Beiträge Bd. 24 p. 56 1898.

wenn ich es so nennen darf, zum Ausdruck kommt, in dem Sinne, daß Verwandtes bzw. Zusammengehöriges sich gegenseitig anzieht und sich auch wirklich zu vereinigen strebt. Je weniger nun durch irgend einen Eingriff in den Zusammenhang der Teile die allgemeine Struktur verändert oder gestört wird, desto rascher und vollkommener wird ceteris paribus die Wiederherstellung von statten gehen.

Die speziellen anatomischen und physiologischen Verhältnisse im peripheren Nervensystem einerseits, im zentralen andrerseits, werden aber gewisse Verschiedenheiten bedingen. Bei den peripheren Nerven ist die Nervensubstanz auf eine Symbiose mit dem Bindegewebe (bindegewebige Scheiden) von vornherein eingerichtet; es kann daher eine Nervenneubildung in das sich eventuell gleichzeitig entwickelnde Bindegewebe hinein erfolgen. Im zentralen Nervensystem aber sind die Nervenfasern auf die Neuroglia angewesen; eine Regeneration ins mesodermale Gewebe hinein kann nicht leicht erfolgen. Eine funktionelle Wiederherstellung vollends kann bei der Nervenfaserregeneration im Zentralnervensystem nur dann gedacht werden, wenn nach einer Läsion (ohne Dazwischentreten einer mesodermalen Wucherung) die gröbere Struktur der Glia erhalten bleibt, so daß die sich regenerierenden Nervenfasern in die präformierten Lücken des gliösen Stützgerüstes hineinwachsen können, oder wenn (bei bedeutenderer Störung des Zusammenhangs) Nervenfasern und Glia, die im Zentralnervensystem einmal aufeinander angewiesen sind, eine gemeinsame Aktion unternehmen.

Die kurze Abschweifung war wichtig, um zu zeigen, wie wahrscheinlich es ist, daß im Hirn und Rückenmark Regenerationsvorgänge an der spezifischen Substanz reichlicher zu beobachten sein würden, wenn es uns gelänge, unsere experimentellen Eingriffe so einzurichten, daß durch sie der Blutgefäßbindegewebsapparat nicht von vornherein allzu sehr in Aktivität gerufen würde. Das könnte gelingen durch möglichste Vermeidung entzündungserregender Schädlichkeiten, dann aber durch möglichst geringe Störung der gröberen Struktur. Diesem Ziele nahe zu kommen, ist freilich nicht leicht. Inwieweit es mir gelungen ist, wenigstens einigermaßen genügende Bedingungen herzustellen, wird aus dem Folgenden zu ersehen sein.

Die Experimente, welche ich selbst unternahm, um ein eigenes Urteil über die Fähigkeit des Hirngewebes zur Regeneration zu gewinnen, wurden an jungen, höchstens halbwüchsigen Kaninchen ausgeführt. Diesen Tieren wurde nach gründlicher Desinfektion der rasierten Haut lege artis ein Längsschnitt über der rechten Schädelhälfte in die Haut gemacht. Dann wurde mit einem kleinen Meißel eine möglichst wenig umfangreiche Öffnung der Schädelkapsel vorgenommen. Die Stelle, an welcher der Schädel geöffnet wurde, lag in den meisten Fällen

in der Höhe des hintersten Drittels der Orbita. Weiter nach vorn zu öffnen, empfiehlt sich nicht, da sich hier das Stirnhirn sehr stark verjüngt. Auch erschien es mir von Vorteil, immer die gleichen Hirnbezirke zum Operationsfeld zu bekommen; es erleichtert das die Beurteilung der Verhältnisse nicht unwesentlich. Bei der Eröffnung der Schädelhöhle versuchte ich mehrfach, einen kleinen Periostknochenlappen zu bilden, der dann schließlich wieder auf den Defekt der Schädelkapsel gelegt werden sollte. Es zeigte sich aber, daß ein solcher Lappen bei den kleinen Verhältnissen nicht gut herzustellen war. Es brach jedesmal die stehen gelassene Brücke des kleinen abgemeißelten Knochenstückchens durch, so daß ich darauf verzichten mußte, den gesetzten Defekt knöchern zu decken; die Deckung wurde lediglich durch die über den Defekt zusammengenähten Weichteile bzw. durch das vernähte Periost besorgt. Es war übrigens in den meisten Fällen der Defekt sehr klein; er ging trichterförmig in die Tiefe, und die Öffnung der Tabula interna war wohl in keinem Falle größer als 2—3 mm im Quadrat. Nach erfolgter Eröffnung der Schädelhöhle lag die weißglänzende Dura vor, die mit einem kleinen Skalpell in einer Ausdehnung von etwa 2—3 mm eröffnet wurde. Nun wurden durch den Duraschlitz kleine Celloidinkörper eingeführt, indem man sie in möglichst senkrechter Richtung durch sanften Druck in die Hirnmasse vorschob. Diese Fremdkörper wurden auf folgende Weise hergestellt: Dickflüssiges Celloidin ließ man oberflächlich erstarren und goß dann 80 %igen Alkohol auf die Masse. Sobald das ganze Celloidin dadurch zu einer mittelharten weißlichen Masse erstarrt war, wurden aus dieser kleine, prismatische Stückchen herausgeschnitten, die etwa eine Länge von 4—6 mm und einen Durchmesser von etwa 3 mm hatten. Diese Stückchen wurden dann mit einer feinen Nähnadel möglichst reichlich und von allen Seiten her in einer auf die Längsachse senkrechten Richtung durchbohrt. Es entstanden auf diese Weise feinporöse Celloidinkörperchen, die für ein Einwachsen jungen Gewebes besonders geeignet erschienen. Die so hergestellten Fremdkörper wurden in 80 %igen Alkohol gelegt und vor dem Gebrauch in 0,6 %iger NaCl-Lösung ausgekocht. Nach dieser Vorbehandlung wurden die Fremdkörper, wie erwähnt, durch den Duraschlitz in die Hirnmasse versenkt. Da an eine Naht der Dura wegen der winzigen Öffnung nicht zu denken war, wurden die Fremdkörper ein klein wenig gegen die Duraöffnung verschoben, damit sie nicht sofort wieder herausgepreßt werden konnten, und es wurde dann die Hautwunde vernäht, indem man auch das Periost mitfaßte und möglichst über dem Knochendefekt zu vereinigen suchte. Schließlich wurde ein Kollodium-Watteverband angelegt. Etwa am 4. Tage wurde der Verband erneuert; nach 6—8 Tagen die Nähte entfernt. Die Heilung erfolgte in allen Fällen in tadelloser Weise. Die Versuchstiere zeigten niemals irgend welche Erscheinungen von seiten des Gehirns und waren

bereits am 2. Tage nach der Operation wieder so frisch und mobil wie vorher. Es mag schließlich bemerkt werden, daß die Operation streng antiseptisch durchgeführt wurde. Nur die Fremdkörper waren, wie erwähnt, ausgekocht, und kamen vor der Einführung nicht mehr mit Chemikalien in Berührung. Die Narkose der Versuchstiere wurde mit Äther durchgeführt; in den zuerst operierten Fällen wurde tiefe, später nur leichte Narkose herbeigeführt. Nach Zeiträumen von 4 Tagen, 1 Woche, 10 Tagen, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Wochen wurden die Tiere durch Chloroform getötet. Die Entnahme des Gehirns bereitete einige Schwierigkeiten, weil mit größter Schonung vorgegangen werden mußte, und jede, auch die geringste Zerrung bzw. jeder Druck vermieden werden sollte. Ich eröffnete bei der Entnahme der Präparate die Schädelhöhle vom Foramen magnum her an der unteren Fläche und hob dann, nachdem auch die Seitenwand des Schädels mit größter Vorsicht entfernt worden war, die Schädeldecke vorsichtig ab, wobei man häufig an der Stelle, wo der Fremdkörper eingeführt wurde, einer unbedeutenden Verwachsung begegnete (s. die einzelnen Protokolle). Diese Verwachsung wurde mit einem scharfen Skalpell durchtrennt, wonach man immer deutlich den Fremdkörper bzw. die um ihn entstandene Narbe an einer umschriebenen grauen Verfärbung der Hirnoberfläche erkannte. Schrumpfungen der betreffenden Stelle, narbige Einziehungen oder dgl. waren niemals vorhanden.

Die in Betracht kommende Hirnpartie wurde genügend weit umschnitten, herausgenommen, und sofort in 10-proz. Formol auf 3 Tage gelegt; dann wurde das noch weiter zurecht geschnittene Stückchen auf 3 Wochen und länger in mehrfach gewechselte MÜLLER'sche Flüssigkeit gebracht. Weiterhin wurden die Präparate in Alkohol von aufsteigender Konzentration nachgehärtet und in Celloidin nach der Methode von APATHY eingebettet. Die Schnitte, welche durchschnittlich 10—20 μ dick waren, wurden gefärbt: mit Hämatoxylin-Eosin, nach VAN GIESON, mit Alaunkarmin-Pikrinsäure, mit Neutralrot, nach MALLORY, nach WEIGERT und PAL. Außerdem wurden noch bei einigen Präparaten besondere Färbungen auf Achsencylinder vorgenommen, so z. B. die Methode von STROEBE, die Färbung mit Ammoniakkarmin etc. Gute Resultate erzielte ich aber mit diesen letzteren Methoden, die im Rückenmark so Brauchbares leisten, nicht. Die Untersuchung wurde an Serien vorgenommen.

Ich gehe nun zur Beschreibung der einzelnen Fälle über.

1. Kaninchen Nr. XI. 25. V. 03—29. V. 03 = 4 Tage (siehe Taf. I Fig. 1 u. Taf. II Fig. 6). Bei der Entnahme erschien der Knochendefekt durch dunkelrötliches weiches Gewebe bzw. durch Blut ausgefüllt und von feinem, neugebildetem Gewebe überzogen. Keine Verwachsungen zwischen Pia und Dura. Das in der Hirnrinde eingeheilte Celloidinstückchen war von der Oberfläche her gut sichtbar. Die Hirnsubstanz in der Umgebung erschien etwas dunkelbräunlich verfärbt. Sonst waren keine bemerkenswerten Veränderungen vorhanden.

Bevor ich auf den mikroskopischen Befund dieses Falles und der folgenden eingehe, möchte ich einige Ausdrücke erläutern, die ich einer rascheren und bequemeren Verständigung zuliebe öfterhin gebrauchen werde. Die zu den Versuchen benützten Fremdkörper (Fk.) haben, wie aus der obigen Schilderung hervorgeht, die Gestalt von prismatischen Körpern; man kann daher, zumal die Körper in senkrechter Richtung in die Hirnmasse versenkt wurden, zur besseren topographischen Orientierung über die in der Umgebung des Fremdkörpers sich abspielende Prozesse, eine obere Fläche (Ofl) und eine untere Fläche (Ufl), sowie die Seitenflächen (Sfl) des Körpers unterscheiden. Die Unterfläche lag in der Regel in der Marksubstanz des Gehirns; manchmal war sie dicht an das Epithel des Seitenventrikels herangeschoben, oder lag im Ventrikel selbst; die Seitenflächen waren zum kleineren Teil von Mark-, zum größeren Teil von Rindensubstanz begrenzt. Die obere Fläche lag mehr oder weniger nahe an der Pia mater. Zwischen Oberfläche des Fremdkörpers und Pia fand ich in der Regel eine (von der Pia gelieferte) Bindegewebsmasse. Dieses Bindegewebe füllte den Defekt aus, welcher infolge der Einführung des Fremdkörpers in der subpialen Schicht der Hirnrinde entstanden war, und bildete eine von der Unterfläche der Pia bis auf die Oberfläche des Fremdkörpers sich einsenkende Narbe, welche seitlich an die obersten Schichten der Hirnrinde angrenzte. Je größer nun die Entfernung der Oberfläche des Fremdkörpers von der Unterfläche der Pia mater war, je tiefer also der Fremdkörper in der Hirnmasse vorgeschoben worden war, desto umfangreicher, insbesondere desto tiefer ins Hirn hinein reichend war die in Rede stehende Bindegewebswucherung — und umgekehrt, je näher die Oberfläche des Fremdkörpers an der Pia mater lag, desto geringer war die von der Pia ausgehende Neubildung. Der Einfachheit halber bezeichne ich nun diese in allen Fällen vorhandene Bindegewebswucherung als Pianarbe. Die dem Fremdkörper durch Nadelstiche (s. o.) beigebrachten Löcher nenne ich fortan die Poren des Fremdkörpers. Endlich werde ich versuchen, die Schilderung der Untersuchungsresultate dadurch etwas übersichtlicher zu gestalten, daß ich bei jedem Fall nach Tunlichkeit zuerst die allgemeinen Verhältnisse des Fremdkörpers und seiner Umgebung darstelle, dann über die feineren Vorgänge im Blutgefäßbindegewebsapparat berichte, endlich drittens die am Nervengewebe selbst zu beobachtenden Veränderungen, die regressiven oder progressiven Prozesse bzw. Zustände der Nervenfasern (Myelinscheiden, Achsencylinder), der Ganglienzellen und der Neurogliazellen und -fasern schildere. Dem Verhalten des Inhaltes der Poren wird besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Was nun den Fall XI anlangt, so war hier (also nach Ablauf von 4 Tagen) folgendes zu konstatieren (Taf. I Fig. 1). In der Umgebung der untersten Partie des Fremdkörpers, welche bis nahe an das Dach des Seitenventrikels herangeschoben worden war, fand sich eine nicht umfangreiche Blutung, in deren Bereich die Hirnsubstanz im Zustand der Erweichung erschien (b). Zwischen dem Seitenventrikel und der Unterfläche des Fremdkörpers, sowie auch entlang der Seitenfläche, fand sich ebenfalls eine Reihe mikroskopisch kleiner Blutungen. An der Stelle der blutigen Erweichung traf man einerseits auf eine lockere Auflösung der Hirnmasse mit körnigem Zerfall der Glia und mit verschiedenartigen Degenerationen der Markscheiden und Achsencylinder, andrerseits war eine beträchtliche Zellenansammlung nicht zu verkennen (s. u.). Mit denjenigen Stellen, welche der Sitz von Blutungen und Erweichungen waren, standen in starkem Kontrast Bezirke, in welchen die Hirnmasse durch den Fremdkörper einfach komprimiert war (c). Hier war von abnormen

Zellenanhäufungen nichts zu sehen; die Hirnmasse war einfach zusammengeschoben, auch das Gliafaserwerk durch Zusammenschieben verdichtet, und man erkannte in den dem Fremdkörper dicht anliegenden Hirnpartieen nur geringe Degeneration der Ganglienzellen und markhaltigen Nervenfasern, und daneben rein atrophische Zustände an den Zellenelementen. Letztere waren sowohl an Gliazellen, wie Ganglienzellen, als auch an Elementen der Gefäßwandungen zu beobachten. Im ganzen waren innerhalb der schmalen Kompressionszone der Zerfall der markhaltigen Nervenfasern und die Ganglienzellendegeneration bzw. -atrophie weiter nach außen vom Fremdkörper vorgeschritten, als die entsprechenden Zustände in der Glia, und diese reichten wieder weiter nach außen, als die Degeneration bzw. Atrophie an den Gefäßwandzellen. Präparate, die nach VAN GIESON gefärbt wurden, zeigten auch bereits eine beginnende Bindegewebszunahme in der Umgebung des Fremdkörpers, wobei sehr deutlich war, daß sich das Bindegewebe von den vorhandenen Gefäßen aus entwickelte. Sehr schön war die Bindegewebsneubildung zu verfolgen zwischen Pia und Oberfläche des Fremdkörpers. Hier erschien die Pia verdickt (a_1), und es ging von ihr ein zum Teil schon fibrilläres Gewebe aus, mit großen länglichen und spindligen Zellen, welche bläschenförmige, große, meist ovale Kerne besaßen. Auch Mitosen wurden in solchen Zellen ziemlich reichlich angetroffen. In der von der Pia ausgehenden fibroblastischen Wucherung waren reichlich junge Gefäße vorhanden, die von fibroblastischen Zellen begleitet wurden. Man sah von den präexistierenden Gefäßen der Pia außerordentlich feine Kapillarröhren ausgehen und netzförmig das neugebildete Bindegewebe durchsetzen. In den Endothelien dieser jungen Gefäße fanden sich ebenfalls Kernteilungsfiguren vor. Das neugebildete piale Bindegewebe schloß in großer Menge Zerfallsprodukte der Hirnsubstanz und reichlich sogenannte Körnchenzellen ein. Es wurde also die durch die Einführung des Fremdkörpers in der Hirnrinde entstandene Erweichungsmasse von einer pialen Bindegewebs- und Gefäßwucherung durchsetzt und allmählich substituiert (a_1).

Die eben erwähnte Piawucherung reichte also bis auf die Oberfläche des Fremdkörpers hinab. Von hier aus sah man aber auch einzelne spindlige Bindegewebszellen sich entlang der Seitenflächen des Fremdkörpers noch weiter hinab erstrecken. Da und dort fanden sich schon mehrere Lagen solcher Bindegewebszellen, die also im Begriffe waren, den Fremdkörper gegen das Hirngewebe abzugrenzen; an einzelnen Stellen waren hier sogar bereits eine oder mehrere Lagen fibrillären Gewebes zur Entwicklung gekommen.

Was nun die feineren Verhältnisse am Blutgefäßbindegewebsapparat anlangt, so wäre zunächst die Herkunft der vorerwähnten, in den Gebieten blutiger Erweichung auftretenden, reichlichen Zellen zu erörtern. Sehr bemerkenswert ist, daß unter diesen Zellen die polynukleären Leukocyten (bzw. pseudeosinophilen Zellen) in nur ganz verschwindend geringer Anzahl vorhanden waren. Entweder waren diese Zellen nach Ablauf von 4 Tagen bereits wieder verschwunden, oder es war von Anfang an ihre Beteiligung eine sehr geringe; jedenfalls durfte man daraus schließen, daß die Einheilung des Fremdkörpers sehr glatt und ohne besondere Reizerscheinungen vor sich ging. Auch lymphocytenartige Zellen waren nur ganz wenig vorhanden.[1])

---

[1]) Anmerkung. In der Pianarbe fanden sich polynukleäre Leukocyten und lymphocytenartige Zellen etwas reichlicher. Erstere ertappte man recht oft auf der Durchwanderung durch die Gefäßwände. Letztere fand ich

Die meisten der in dem Erweichungsgebiet vorhandenen Zellen waren von rundlicher Gestalt und hatten heller oder dunkler gefärbte, annähernd bläschenförmige, rundliche Kerne; manche Zellen hatten leicht eingekerbte Kerne, wieder andere zeigten größere, exquisit bläschenförmige Kerne von rundlicher oder ovaler Gestalt. Hier und da sah man Kernteilungsfiguren in den genannten Zellen. Auf die Frage nach der Herkunft dieser („leukocytoiden") Zellen schien die weitere Umgebung der Erweichungsherde Antwort zu geben: Man fand hier nämlich blutgefüllte Kapillaren, deren Endothelien geschwollen waren, und die nach außen von den Endothelien einkernige Zellen mit rundlichen Kernen aufwiesen, Zellen, die entweder rings um die ganze Peripherie des betreffenden Gefäßes (oft in mehrfacher Schicht) angeordnet waren, oder manchmal eigenartig umschrieben, in förmlichen Häufchen, den Gefäßen aufsaßen.[1])

Daß die in den Erweichungsgebieten vorhandenen leukocytoiden Zellen aus den Gefäßen ausgewandert wären, das ist wohl ausgeschlossen; die Gefäße enthalten keine solchen Zellen, und man sieht auch nichts von einer Durchwanderung. Ich nehme also an, daß die meisten der in Rede stehenden Zellen von gewucherten Adventitialzellen der Gefäße abstammen, daß sie ihre Plätze an der Außenseite der Gefäßwände verlassen haben und in die Erweichungsherde eingewandert sind. Es sind dieselben Zellen, welche sich dann mit den Zerfallsprodukten der Nervensubstanz beladen und als sogenannte „Körnchenzellen" erscheinen. Vielleicht stellen auch die

---

häufig in der Wand größerer Venen der Pia, bei welchen eine Emigration von Blutkörperchen nicht anzunehmen war.

[1]) Anmerkung. Ich will gleich hier bemerken, daß man zweierlei Arten von perivaskulären Kernanhäufungen unterscheiden muß. Einmal hat man es sicher mit Vermehrung der sog. Adventitialzellen zu tun; man sieht hierbei neben runden auch längliche Zellen, welch letztere sich den Konturen der Kapillarwand noch teilweise oder ganz anschmiegen; später wird bei Vermehrung dieser Zellen und Abrundung derselben der Zusammenhang mit der Kapillarwand mehr und mehr aufgehoben. Manchmal sieht man die Kapillaren förmlich eingescheidet von gewucherten Adventitialzellen. Perivaskuläre Zellhaufen anderer Art entstehen durch Vermehrung jener Zellen, die man schon im normalen Kaninchenhirn, besonders in der Marksubstanz, als Begleiter der Gefäße (Kapillaren) sieht, jener Zellen mit ziemlich gleichmäßig großen, runden, hellen Kernen und (bei den gewöhnlichen Färbemethoden) meist nicht sichtbaren Protoplasmaleibern. Diese Elemente werden wohl allgemein als Gliazellen aufgefaßt. Manche Autoren betrachten diese, oft eigenartig gruppenweise auftretenden, rundlichen Kerne als eine Art Reservematerial, als ein Rest des embryonalen Bildungsgewebes der spezifischen Stützsubstanz des Zentralnervengewebes. Jedenfalls ist zu bemerken, daß man auch an diesen perivaskulären Kernen bzw. Zellen schon nach Ablauf von 4 Tagen Vermehrung beobachten kann, und zwar um so deutlicher, je näher man aus der normalen Umgebung an die vorhin bezeichneten Erweichungsherde herankommt. Die Vermehrung geht auch mit Vergrößerung der Kerne einher, und während die betreffenden normalen perivaskulären Haufen ganz gleich große und durchweg rundliche Kerne haben, sieht man bei den in Proliferation begriffenen recht oft verschiedene Größe der angehäuften Kerne, und außer rundlichen auch längliche Formen. Der Mangel an Mitosen, gerade in diesen Kernhaufen, macht es wahrscheinlich, daß bei der Hyperplasie derselben die direkte Teilung eine Rolle spielt.

Gliazellen ein Kontingent zu den leukocytoiden Wanderzellen; bei der Menge der vorhandenen Zellen ist das nicht sicher zu entscheiden.

Die vorgefundenen Mitosen gehören vorwiegend Fibroblasten, Endothelien und Gefäßwandzellen an, ferner den von der Gefäßwand weggewanderten Zellen, die als leukocytoide Wanderzellen (Polyblasten MAXIMOW) in den Erweichungsgebieten erscheinen. Eine Vermehrung der fixen Gliazellen scheint an einzelnen Stellen in der Umgebung des Fremdkörpers vorhanden zu sein (s. u.). Eine Mitose mit aller Sicherheit auf eine Gliazelle zu beziehen, gelang aber nicht. Immerhin sprach das verschiedene Aussehen der überhaupt vorkommenden Mitosen dafür, daß sie verschiedenen Zellarten zugehörten (s. u.). Von Interesse ist es vielleicht, daß sich Mitosen auch in stark mit Zerfallsprodukten beladenen Zellen vorfanden.

Die Ganglienzellendegenerationen waren (ganz abgesehen von den eigentlichen Erweichungsherden) verhältnismäßig weit in die Umgebung der eigentlichen Verletzungsstelle ausgebreitet, besonders in den oberen Schichten der Hirnrinde, in denjenigen Teilen derselben, welche an die oben erwähnte Pianarbe angrenzten.

Ich will die einzelnen Formen, unter welchen sich die Degeneration der nervösen Elemente präsentierte, nicht schildern; es würde das zu weit führen. Ich will nur erwähnen, daß an den Ganglienzellen u. a. häufig Schrumpfung des Zelleibes mit Verdichtung des Protoplasmas zu beobachten war, wobei letzteres für die Kernfärbmittel zugänglich wurde; der Kern verschwand in diesem Falle fast vollständig in dem gefärbten Protoplasma (Chromatolyse). Andrerseits wurden die Ganglienzellenkerne selbst auch oft in Schrumpfung und Pyknose angetroffen.

In den Erweichungsherden waren außer Ganglienzellen natürlich auch Nervenfasern bzw. Achsencylinder zerfallen. Man fand die bekannten Formen der Varicosität und Quellung der Markmäntel, des Zerfalls des Myelins in rundliche Kugeln, unregelmäßige Schollen und mannigfach gestaltete Bruchstücke der Quellung und des Zerfalls der Achsencylinder. Sowohl aus den Markscheiden, als aus den Achsencylindern bildeten sich beim Zerfall besonders häufig kuglige, tropfenförmige Gebilde. Mit den Zerfallsprodukten beladene Zellen (Körnchenzellen), ferner auch mit Blutfarbstoffderivaten vollgestopfte Elemente waren ziemlich reichlich, sowohl in den Erweichungsgebieten selbst, als in deren nächster und weiterer Umgebung innerhalb der Lymphscheiden der Gefäße zu beobachten.

Die faserige Glia erlitt in den Erweichungsherden ebenfalls weitgehenden, meist körnigen Zerfall.

An den Stellen, wo (s. o.) nur Kompression der Hirnsubstanz, nicht Blutung oder Erweichung, eingetreten war, zeigten sich an den Ganglienzellen und auch an Gliazellen atrophische Zustände. Die faserige Glia erschien durch den Seitendruck ein wenig zusammengeschoben und da und dort auch bereits körnig degeneriert; markhaltige Nervenfasern und Achsencylinder waren in der Kompressionszone ebenfalls geschädigt. Jedoch waren diese Veränderungen allesamt nur sehr wenig ausgedehnt, so daß ziemlich nahe an dem Fremdkörper wieder völlig normales Hirngewebe vorhanden war. An einzelnen Stellen war nicht einmal diese schmale Kompressionszone deutlich, sondern es schien hier normales Hirngewebe fast unvermittelt an den Fremdkörper anzugrenzen.

Auch TSCHISTOWITSCH hat bei seinen Versuchen die auffallende Tatsache gefunden, daß vielfach das Hirngewebe ohne jede Reaktion (Zellenansammlung, Proliferation etc.) dem Fremdkörper anlagerte. Ich habe in

dieser Beziehung noch bemerkt, daß besonders die Glia ziemlich widerstandsfähig ist, und daß wohlerhaltenes Gliagewebe an den Fremdkörper angrenzen kann, wenn auch schon die Nervenfasern und Ganglienzellen der betreffenden Partie einigen Schaden gelitten haben.

Ob in Glia- oder Ganglienzellen Kernteilungen vorkamen oder nicht, diese Frage war nicht so einfach zu entscheiden. Ich fand allerdings Mitosen von ganz besonderem Typus, ziemlich weit entfernt von dem Fremdkörper, und außer dem Bereich von Zellenansammlungen. Diese Mitosen lagen also mitten im normalen Hirngewebe und könnten daher wohl auf Glia- oder Ganglienzellen bezogen werden. Da aber einerseits bei der Mitose der eigenartige Charakter der Zellen sich verwischt, andrerseits mit einer verbreiteten Lokomotion und Wanderung von Zellen des Blutgefäßbindegewebsapparates gerechnet werden muß, so ist es sehr schwer mit aller Sicherheit zu sagen, ob diese Mitosen Glia- oder Ganglienzellen angehörten. Ganz besonders fiel mir unter allen beobachteten Mitosen eine Form auf, die sich in sehr großen Zellen abspielte, deren Protoplasma meist sehr durchsichtig und zart war. Die betreffenden, übrigens sehr seltenen Mitosen, waren auffallend groß, und hatten überaus reichliche und sehr feine, stäbchenförmige Chromosomen. Da ich die im Bindegewebe bei Kaninchen vorkommenden Mitosen an ihrer Form ziemlich genau aus meinen Studien über Sehnenheilung [1]) kenne, bin ich geneigt, anzunehmen, daß die fraglichen seltenen und eigenartigen Mitosen in Ganglienzellen sich abspielten. Sicher sagen kann ich das aber nicht. Die beobachteten Mitosen in Bindegewebszellen und Endothelien bzw. Adventitialzellen der Gefäße entsprachen genau den Typen, die ich bei den eben erwähnten Untersuchungen über Sehnenheilung feststellte.

Wenn also auch Mitosen in Gliazellen (bzw. Ganglienzellen) mit Sicherheit nicht nachzuweisen waren, so konnte doch andrerseits mit voller Bestimmtheit eine Hypertrophie der Gliakerne in der Umgebung des Fremdkörpers und der Erweichungsherde festgestellt werden. Die Hypertrophie der Kerne war mit einer Vermehrung des Zellprotoplasmas und einem deutlichen Hervortreten der Fortsätze der Gliazellen verbunden. Man sah nämlich in der Umgebung des Fremdkörpers (besonders reichlich aber in der äußersten zellarmen Schicht der Hirnrinde) stark verästelte Zellen auftreten, die sich bei geeigneter Färbung als unzweifelhafte Gliazellen präsentieren. Diese Zellen waren größer, protoplasmareicher, mit größeren Kernen versehen als normale Gliazellen, und entsprachen im großen ganzen den sogenannten Langstrahlern Köllikers. Tschistowitsch hat genau dieselben Zellen gesehen und abgebildet. Es ist wahrscheinlich, daß diese Langstrahler teils vergrößerte präexistierende Gliazellen sind, teils aber neugebildete. Ergänzungen zu diesen Befunden s. später.

Bezüglich des Ependymepithels bemerke ich schließlich, daß ich in demselben, obwohl der Fremdkörper ziemlich dicht an den Ventrikel herangeschoben worden war, trotz eifrigen Suchens keine Mitosen vorfand.

Was nun den Inhalt der Poren anlangt, so war zunächst von vornherein zu erwarten, daß bei der Einführung des Fremdkörpers Hirngewebe in die Poren eingepreßt werden würde. Ich fand denn auch in den Poren teils nur Blut, teils blutig erweichte Hirnmasse vor (Fig. 1 d); in manchen Poren war nur körnig zerfallenes Nervengewebe vorhanden — eine krümelige Masse mit blaßgefärbten oder fast verschwundenen zugehörigen Kernen. In diesem zer-

---

[1]) Borst: Über die Heilungsvorgänge nach Sehnenplastik, Ziegler's Beiträge z. path. Anatomie Bd. 34 p. 41 1903.

fallenden Gewebe waren da und dort auch die vorerwähnten leukocytoiden Zellen bzw. Körnchenzellen nachzuweisen; auch Mitosen fanden sich in solchen, offenbar eingewanderten Zellen vor. Oft sah man diese Zellen den Wanderungen der Bohrlöcher in größerer Menge, oft haufenweise angelagert. Der Zerfall der Nervensubstanz in den Poren trat auch sehr deutlich bei Anwendung spezieller Färbemethoden (Glia-, Nervenfaser-, Achsencylinderfärbungen) hervor (Taf. II Fig. 6 a u. c). Die Glia erschien bei diesen Einpressungen der Nervensubstanz in die Poren des Fremdkörpers am widerstandsfähigsten, und war manchmal in ihrem gröberen Gefüge (nebst zugehörigen Kernen) wenigstens in den proximalen Teilen der Poren noch erhalten, wenn auch das gliöse Netz eine mehr oder weniger körnige Beschaffenheit darbot, und die Gliamaschen stark erweitert erschienen. Ganglienzellen und Nervenfasern waren jedenfalls in ausgedehnter Weise in den Poren zugrunde gegangen. Je tiefer das Hirngewebe in die Poren eingepreßt worden war, desto reichlicher waren die Zerfallsvorgänge. In den Porenmündungen traf man da und dort noch auf einen oder den anderen ziemlich wohl erhaltenen Achsencylinder, dessen Markscheide allerdings jedesmal bereits degenerative Veränderungen zeigte. Weiter nach innen waren alle Achsencylinder völlig zugrunde gegangen.

Nicht ohne Interesse ist, daß man manchmal Teile der Hirnrinde, die durch den Akt der Einführung des Fremdkörpers verlagert worden waren, tiefer in der Marksubstanz des Gehirns, besonders in den erwähnten Erweichungsherden, vorfand (traumatische Heterotopie).

Einen Befund will ich schließlich nicht unerwähnt lassen. Es fanden sich nämlich rote Blutkörperchen, ferner auch einzelne eingewanderte leukocytoide Zellen in sehr feinen Spalten des Fremdkörpers, die wegen ihrer Kleinheit unmöglich in die Kategorie der mit der Nadel hergestellten Poren gehören konnten. Ich nehme an, daß bei der Durchbohrung oder vielleicht auch beim Auskochen der Fremdkörper feine Spalten entstanden sind, die nun im Laufe der Einheilung ebenfalls von neugebildeten Elementen besetzt werden. Diese Spalten waren nicht selten gefüllt von einer homogenen, mit gewissen Farbstoffen diffus sich tingierenden Masse, die auch in den eigentlichen Poren gefunden wurde, und die auch das Celloidin in der Umgebung der Spalten eine Strecke weit infiltriert hatte. Was diese Masse darstellte, ist mir nicht klar geworden. Jedenfalls handelt es sich um eine Flüssigkeit (Serum ?).

2. Kaninchen IX. 20. V. 03 bis 27. V. 03 = 7 Tage (Taf. I Fig. 7 u. 8). Bei der Sektion erwies sich der Knochendefekt durch ein graurotes, noch weiches, sehr blutreiches, gefäßreiches Gewebe ausgefüllt. Keine Verwachsungen zwischen Dura und Pia. Der klaffende Schnitt in der Dura ist noch deutlich zu sehen. Tadellose Einheilung des Fremdkörpers.

Mikroskopisch zeigt sich, daß der Fremdkörper wieder nahe an das Ependymepithel des Seitenventrikels heranreicht. Im Bereiche seiner untersten Partie finden sich wieder eine kleine Blutung und Erweichung, innerhalb welcher ziemlich reichlich hellkernige, rundkernige Zellen (Polyblasten) angesammelt sind (s. Fall XI). Die Gefäße in der nächsten Umgebung dieser Stelle erscheinen an ihrer Außenseite von ähnlichen Zellen begleitet. Neben diesen leukocytoiden Zellformen findet man auch fibroblastische Zellen in dem Blutungs- und Erweichungsherd vor, spindlige Elemente mit ovalen, bläschenförmigen Kernen, die auch stellenweise schon fibrilläre Substanz gebildet

haben. Ferner sieht man im Bereich der Erweichung auch Blutfarbstoff tragende Zellen, die auch in größerer Entfernung von der Erweichungsstelle in den Lymphscheiden der Gefäße angetroffen werden (Pigmenttransport!) An Schnitten, welche die nächste Umgebung des Fremdkörpers der Fläche nach trafen, sieht man da und dort ein netzförmig angeordnetes Bindegewebe, welches sich in überaus deutlichem Zusammenhang mit den Gefäßen entwickelt hat. Wiederum erkennt man, wie in Fall XI, daß an den übrigen Stellen, an welchen sich keine Blutung und Erweichung finden, die Grenze zwischen Fremdkörper und Hirngewebe scharf ist, und daß an solchen Stellen die Reaktion eine äußerst geringe ist. Die sub XI erwähnten Kompressionserscheinungen im Hirngewebe sind auch hier wieder vorhanden; man findet aber auch Stellen, wo wohl erhaltenes Hirngewebe, besonders Gliagewebe, bis dicht an den Fremdkörper heranreicht. Da an solchen Stellen auch Zellenansammlungen fehlen, so sieht es aus, als ob, der Stelle des Fremdkörpers entsprechend, ein Stück Hirngewebe mit dem Messer herausgeschnitten wäre; so scharf ist die Grenze. Im übrigen muß man unterscheiden zwischen dieser Kompressionszone als der direkten Umgebung des Fremdkörpers und der dann weiter nach außen folgenden weiteren Umgebung, in welcher da und dort eine geringe Vermehrung der Gliakerne vorhanden zu sein scheint. Bei Färbung nach VAN GIESON sieht man, daß an vielen Stellen eine schmale Lage faserigen Bindegewebes den Abschluß des Fremdkörpers gegen das Hirngewebe bildet; dieses abschließende Bindegewebe setzt sich an manchen Stellen auch in die Poren des Fremdkörpers fort (s. u.). Das Studium der verschiedenen Serien von Schnitten führt zu der Feststellung, das das den Fremdkörper umschließende Bindegewebe zum Teil von den Gefäßen der Hirnrinde und der Marksubstanz aus gebildet, zum Teil aber von der Pia geliefert wird. Spindelige Bindegewebszellen schieben sich von der Pianarbe her (s. o. Fall XI) zwischen Hirngewebe und Celloidinstückchen ein, reihen sich kontinuierlich an den Seitenflächen des Fremdkörpers aneinander, und bilden hier geringe Mengen fibrillärer Substanz, wobei die Fasern parallel den Seitenflächen des Fremdkörpers angeordnet erscheinen.

Die Pia ist entsprechend der Einführungsstelle des Fremdkörpers stark gewuchert; sie besteht aus einem locker gebauten feinfaserigen Bindegewebe, welches reich an spindeligen und sternförmigen fibroblastischen Zellen ist. Die Grenze der Hirnrinde, besonders der obersten zellenarmen Schicht, gegen diese Piawucherung ist bereits ziemlich scharf; man bemerkt in der dem neugebildeten Bindegewebe benachbarten Gliazone eine geringe Erweiterung der Gliamaschen und eine ähnliche Anordnung der Gliafasern, wie sie der normalen subpialen Gliaschicht zukommt. In dem gewucherten pialen Bindegewebe sind Körnchenzellen und Reste der (traumatisch erweichten) Hirnsubstanz eingeschlossen (wie bei Fall XI).

Von feineren Verhältnissen im Blutgefäßbindegewebsapparat ist zu bemerken, daß Mitosen in Gefäßendothelien, Adventitialzellen und auch in den leukocytoiden Wanderzellen innerhalb der Erweichungsherde ziemlich reichlich zu finden sind. Polynukleäre Leukocyten und lymphocytenartige Elemente sind äußerst spärlich in der Umgebung des Fremdkörpers vorhanden. Dagegen findet man die letztere Art von Zellen relativ reichlich in der Pianarbe vor. Körnchenzellen trifft man in der oben erwähnten Erweichungszone und, wie schon erwähnt, innerhalb der Pianarbe. Bezüglich der Herkunft der leukocytoiden und lymphocytoiden Wanderzellen weisen die Bilder wieder eindringlich auf die Außenseite der Gefäße hin: Man sieht die Kapillaren nicht

selten eingescheidet mit solchen Zellen, und konstatiert dabei gelegentlich auch eine ganz umschriebene Anhäufung der letzteren an den Gefäßwänden. Mitosen sind in diesen adventitiellen Wucherungen selten. Auch fibroblastische Zellen sieht man vielen Gefäßen oft in mehreren Schichten aufgelagert, und es erscheinen diese Gefäße dadurch erheblich verdickt. Die leukocytoiden und lymphocytoiden Zellen sind Wanderformen der Gefäßwandzellen; die fibroblastischen Zellen treten an der Gefäßwand auf, wenn es sich um ein Wachstum in der Kontinuität, um Bildung neuen Gewebes in Zusammenhang mit präexistierendem handelt.[1])

An den Ganglienzellen sieht man reichliche degenerative Veränderungen, die sich auffallend weit in die Umgebung erstrecken; besonders deutlich sind diese Veränderungen in den oberen Schichten der Hirnrinde. Hier sieht man auch in der nächsten Umgebung der degenerierten, geschrumpften, in Chromatolyse befindlichen Ganglienzellen kleine, rundliche, ziemlich dunkel granulierte Kerne mit scharf gefärbten Kernkörperchen (deren oft 2 oder 3 vorhanden sind); diese Kerne liegen häufig zu mehreren um die degenerierten Ganglienzellen herum, im sogenannten periganglionären Raum, häufig auch in förmlichen Lakunen der Ganglienzellen; es scheint, daß sie mit der Auflösung der zerfallenden Ganglienzellen zu tun haben, vielleicht an deren Resorption beteiligt sind. Diese Zellen gleichen weder ganz den Lymphocyten, noch den Plasmazellen, obwohl sie in ihrem Habitus mehr den letzteren ähnlich sind; Protoplasma ist um die kleinen rundlichen Kerne, die z. T. nicht unbedeutend kleiner sind als die Gliakerne, kaum zu sehen. Es dürften die beschriebenen Elemente die von den Autoren als Neuronophagen bezeichneten Zellen sein. Daß sie von Gliazellen abstammten, dafür habe ich keine Anhaltspunkte finden können; ich bin eher geneigt, sie für eine eigenartige Form von leukocytoiden Wanderzellen zu halten. (Ähnliche Kerne kommen übrigens auch in den Zellenansammlungen an Stelle der Erweichungsherde vor.)

Daß in den oben erwähnten Erweichungsgebieten Nervenfasern und Ganglienzellen in großer Ausdehnung zugrunde gegangen sind, ist selbstverständlich; hier sieht man die bizarrsten Myelinfiguren zwischen den angesammelten Zellmassen. Auch in etwas weiterer Entfernung von den Erweichungsherden sieht man noch zerfallene Nervenfasern, Myelintröpfchen, und stark variköse markhaltige Fasern. Reichlicher Nervenzerfall ist auch im Gebiet der Pianarbe zu sehen; das neugebildete Bindegewebe hat die zerfallene Nervenmasse bereits weitgehend substituiert. Auch in dem Gewebe der Hirnrinde, welches (s. o.) an die Pianarbe angrenzt, finden sich geringgradiger Zerfall der markhaltigen Nervenfasern und ausgedehnte Degeneration der Ganglienzellen. Im Bereich der Kompression des Gehirns durch den Fremdkörper sieht man ebenfalls geringe Degeneration der Markscheiden und der Ganglienzellen, jedoch reicht hier die Degenerationszone nicht weit nach außen von dem Fremdkörper. Am wenigsten ist hier die Glia geschädigt.

Mitosen in absolut sicheren Ganglienzellen oder Gliazellen konnte ich nicht finden. Auch im Ependymepithel, in dessen Nähe sich der Fremdkörper vorfand, vermochte ich keine Mitosen nachzuweisen; nur einmal sah

---

[1]) Vgl. auch Borst, Neue Experimente zur Fremdkörpereinheilung, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft 1899. Ferner über Sehnenheilung nach Sehnenplastik (l. c.).

ich eine Mitose in einer direkt unter dem Ependymepithel gelegenen Zelle; das dürfte wohl eine Gliamitose gewesen sein.

Was die Gliazellen anlangt, so sieht man deutlich, wenn auch nicht reichlich, reich verästelte Formen, sogenannte Astrocyten, besonders in der Hirnrinde, in der an die Pianarbe angrenzenden Partie. An den charakteristischen starren Fortsätzen kann man die Gliazellen leicht von verzweigten Bindegewebszellen unterscheiden. Sie zeigen einen oft beträchtlich großen Protoplasmaleib; auch der Kern ist groß und bläschenförmig; manchmal findet man 2 Kerne. Während also eine Reihe von Gliazellen in zweifelloser progressiver Metamorphose begriffen ist, zeigen sich andere Gliakerne rückläufig verändert (s. u.).

Ob sich Gliazellen in den Erweichungsgebieten an der Resorption, an der Bildung von Körnchenzellen etc. beteiligen, wie manche Autoren vermuten, das läßt sich bei der Masse der vorhandenen Zellen in solchen Gebieten nicht mit genügender Sicherheit feststellen. Jedoch halte ich es nicht für ausgeschlossen.

Was nun den Inhalt der Poren anlangt, so war hier der Befund sehr verschieden. Man fand die sub XI erwähnte homogene Masse (Serum?), oder Blut, oder total erweichtes, oft mit roten Blutkörperchen vermischtes Hirngewebe in den Poren eingepreßt vor. Viele Poren enthielten junges Bindegewebe mit neugebildeten Gefäßen: rundliche und spindelige Bindegewebszellen setzten sich in die Poren, von dem den Fremdkörper umhüllenden Bindegewebe ausgehend, fort; junge Gefäße zogen hinein und waren in der Regel von langgestreckten, vollsaftigen Zellen begleitet; manche Poren waren bereits ganz von einem lockeren, meist parallelstreifigen, fibrillären Bindegewebe erfüllt und völlig durchwachsen. Polynukleäre Leukocyten waren in diesem in die Poren eingewachsenen Bindegewebe verschwindend wenig vorhanden; dagegen fanden sich leukocytoide Wanderzellen, in welchen, ebenso wie in den Fibroblasten, Mitosen gefunden wurden, ferner mit Blutfarbstoff beladene Elemente ziemlich reichlich vor. In manchen feinen Poren oder Spalten (s. XI), sah man nur eine einzige Gefäßsprosse, außen begleitet von langgestreckten Fibroblasten. Überhaupt ist zu bemerken, daß die feineren Poren vorwiegend von Bindegewebe besetzt waren, und daß nur in die größeren Öffnungen Nervengewebe eingepreßt worden war.

Diese Einpressungen verhielten sich nun nicht gleichmäßig. Manchmal befand sich, wie eben erwähnt, die ganze eingepreßte Masse in ausgedehntem Zerfall: Achsencylinder, Markmäntel der Nervenfasern, Glia, Ganglienzellen waren zu einer körnigen und scholligen Masse zerfallen, die meist auch reichlich von roten Blutkörperchen durchsetzt war (Fig. 7a); hier war also die Struktur und Textur des Nervengewebes völlig aufgelöst; man fand in der Erweichungsmasse vorwiegend leukocytoide Wanderzellen bzw. Körnchenzellen und Blutfarbstoff tragende Zellen vor. In anderen Poren hatte sich die Glia relativ gut erhalten; das Maschennetz derselben war zwar erweitert, auch erschien es vielfach stark körnig; jedoch waren die Gliakerne zum Teil noch von normalem Aussehen, manche von ihnen sogar etwas vergrößert und heller granuliert und von reichlicherem Protoplasma, welches Fortsätze erkennen ließ, umgeben. Manchmal sahen die Kerne dieser Gliazellen aber geschrumpft (pyknotisch) aus, der Protoplasmaleib trat zwar deutlich hervor und ließ Ausläufer erkennen, jedoch schien auch er wie geschrumpft. Es war also ein Teil der Gliazellen in der Umbildung zu Spinnenzellen begriffen, ein anderer Teil hatte diese Umbildung schon durchgemacht, war aber dann sekundär der Atrophie bzw. Degeneration verfallen (Taf. I Fig. 8c u. d).

In den Poren, in welchen die Glia sich in der eben beschriebenen Weise verhielt, fanden sich von Nervenfasern bzw. Achsencylindern nur noch Reste des Zerfalls. Erhaltene Achsencylinder waren nur im Bereich der äußeren Mündungen der Poren in geringer Anzahl zu finden (Fig. 8 a); weiter nach dem Innern der Pore fanden sich nur Bruchstücke und schließlich gar nichts mehr von Achsencylindern bzw. markhaltigen Nervenfasern vor. Die Glia erwies sich also bei den Verschiebungen des Nervengewebes in die Poren widerstandsfähiger als die eigentlichen nervösen Elemente.

Manche Poren zeigten Gliagewebe und Bindegewebe als Inhalt; die Verhältnisse gestalteten sich dann in der Regel so, daß sich die Glia mit den zerfallenen Achsencylindern bzw. Markscheiden nur in die Anfangsteile der Pore fortsetzte, während sich dann weiter distalwärts keine Nervenfasern mehr fanden, und sich an die Glia junges Bindegewebe anschloß (Fig. 8 f); an der Grenze zwischen beiden Geweben hatte die Glia körniges Aussehen, ihre Maschen waren weit und leer (c); junge Bindegewebszellen waren in die so veränderte Glia eingedrungen; dadurch wurde die Grenze zwischen Glia und Bindegewebe sehr unscharf.

Ein nicht unwichtiger Befund war der, daß bei den Einpressungen von Nervengewebe in die Poren die stärkste Schädigung des Nervengewebes in der Achse der Porenöffnung statthatte. Es ließ sich diese Erscheinung aus den mechanischen Verhältnissen bei der Einpressung leicht verstehen (s. später p. 31).

Ich habe nun noch vielkerniger, oft höchst abenteuerlich gestalteter Protoplasmamassen (Fig. 7 a, α u. β) zu gedenken, welche in der Umgebung des Fremdkörpers sowohl, als ganz besonders in den Poren angetroffen werden. Meist an der Grenze des eingewachsenen jungen Bindegewebes gegen die Porenwandung finden sich Haufen gleich großer, leicht bläschenförmiger, chromatinarmer, rundlicher Kerne, die gelegentlich in Abschnürung begriffen sind; diese Kerne liegen in einem gemeinsamen, meist langgestreckten, der Wand der Pore sich anschmiegenden Protoplasmaleib. Auch als kappenförmige (Taf. I Fig. 7 b) oder zipfelartige, distalste Begrenzungen der bindegewebigen Einwüchse oder gliösen Einpressungen nach dem tieferen Porenlumen hin fanden sich diese riesenzellenartigen, vielgestaltigen Gebilde vor. Man könnte sie als die Pioniere des Bindegewebes in den Poren des Fremdkörpers bezeichnen. Daß sie Elemente bindegewebiger Abkunft sind, daran kann nicht gezweifelt werden. Nach ihrer ganzen feineren Beschaffenheit gehören sie zu der Gruppe der Polyblasten (s. o.), und entstehen wohl aus leukocytoiden histogenen Wanderzellen durch fortgesetzte (direkte) Kernteilung bei ausbleibender Protoplasmateilung. Hier und da sah man in dem Protoplasmaleib dieser Gebilde einen pseudeosinophilen Leukocyten eingeschlossen. Nicht selten fanden sich auch solche vielkernige Protoplasmamassen in Form schmalster Bänder zwischen Fremdkörper und dem Hirngewebe ausgebreitet.

Zum Schluß möchte ich einer eigenartigen Zell- oder Kernform gedenken, die ich ziemlich reichlich in der weiteren Umgebung des Fremdkörpers, dicht angrenzend an die eigentliche Reaktions- bzw. Degenerationszone, vorfand. Hier fanden sich große, meist ovale Kerne, sehr hell, also äußerst chromatinarm, bläschenförmig, meist mit sehr schönen, großen, deutlich gefärbten Kernkörperchen versehen. Da in der Zone, innerhalb welcher diese Zellkerne auftraten, oft ein leichtes Ödem der Glia zu beobachten war, erschien es plausibel, die betreffenden Kerne als durch Wasseraufnahme stark gequollene Gebilde aufzufassen. Jedoch war es nicht leicht zu erweisen, welcher Zellen-

art die Kerne zugehörten. Ein Teil der fraglichen Gebilde dürfte wohl (wegen ihrer deutlichen Beziehungen zu den Gefäßen) gequollenen Adventitialkernen entsprechen; es sind das aber nicht die ganz typischen, soeben geschilderten Formen. Ein anderer Teil sind sicher gequollene Kerne der Glia.[1]) Die ganz großen Formen mit den großen scharfen Kernkörperchen möchte ich aber wegen der frappanten Ähnlichkeit für gequollene Kerne von Ganglienzellen ansprechen. Protoplasma war um solche Kernen allerdings nicht deutlich. Wir werden später darzuthun haben, daß in späteren Stadien in der Umgebung des Fremdkörpers Nervenzellen an Stellen auftreten, an welchen in den ersten Wochen deutlicher Schwund erfolgt war. Es ist möglich, daß diese Vermehrung nur scheinbar ist, und daß sie beruht auf einer Erholung der primär durch den Akt der Einführung des Fremdkörpers nur in geringem Grade geschädigten Ganglienzellen. Als eine solche geringe Schädigung wäre auch die eben berührte Quellung der Kerne anzusehen (s. später). Ein Punkt, der sehr für die Herkunft der eigenartigen Kerne von Ganglienzellen spricht, ist der, daß ich die ganz typischen Formen nur in der Hirnrinde, nicht in der Marksubstanz vorfand; ferner liegen sie auch oft in Gruppen beisammen, wie Ganglienzellen; einmal sah ich auch solche Kerne in einem von der Glia umsäumten Raum (sog. periganglionärer Raum).

Endlich bemerke ich, daß ich die sub XI beschriebenen höchst eigenartigen Mitosen, die ich nicht abgeneigt war, den Ganglienzellen zuzuschreiben, im Falle XI trotz eifrigsten Suchens nicht mehr vorgefunden habe.

3. Kaninchen VI. 17. V. 03 bis 27. V. 03 = 10 Tage (Taf. I Fig. 2, Taf. II Fig. 9 u. Taf. IV Fig. 26).

Der Knochendefekt ist von periostalem Gewebe überzogen und mit jungem Gewebe ausgefüllt. Keine Verwachsungen zwischen Dura und Pia an der Operationsstelle. Der Schnitt in der Dura kaum mehr zu sehen. Fremdkörper tadellos eingeheilt.

Wiederum findet (s. Fig. 2) sich entsprechend der Einführungsstelle des Fremdkörpers eine von der Pia (a) ausgehende Bindegewebswucherung, die sich in einem der Breite des Celloidinstückchens entsprechenden Streifen von der Hirnoberfläche bis auf die Oberfläche des Fremdkörpers hinab erstreckt (b). Dieser Streifen ist seitlich von den obersten Schichten der Hirnrinde begrenzt. Das neugebildete Piagewebe besteht aus einem locker gebauten, an Spindelzellen reichen Bindegewebe; junge Gefäße sind reichlich, Wanderzellen nur wenig in diesem Bindegewebe vorhanden. Ferner schließt das neu gebildete Bindegewebe nur noch spärliche Reste zerfallener Nervensubstanz, sowie Körnchenzellen und Hämosiderin führende Zellen ein. Die Abgrenzung dieser Pianarbe gegen die Hirnrinde ist, bis auf einige wenige Stellen, ziemlich scharf. Da, wo die Grenze noch nicht ganz deutlich ist, vermischen sich Bindegewebsfasern und Gliafasern, und es sind spindelige und verzweigte Bindegewebszellen in das Gliagewebe vorgedrungen. Gegen die Oberfläche des Fremdkörpers hin wird die Pianarbe reicher an fibroblastischen Zellen, ferner auch an einkernigen leukocytoiden und lymphocytoiden Wanderzellen.

Die Reaktion des Hirngewebes in der Umgebung des Celloidinstückchens ist, wie in den vorigen Fällen, im ganzen auffallend gering. An den meisten Stellen ist außer der auch für die Fälle XI und IX beschriebenen schmalen

[1]) Ich beschrieb solche gequollene Gliakerne in Herden perivaskulären Ödems bei der multiplen Sklerose. ZIEGLER's Beiträge, Bd. XXI, S. 308. 1897.

Kompressionszone (mit geringer Ganglienzellen- und Nervenfaserndegeneration) wenig von Veränderungen zu sehen (Fig. 2 d). Die Grenze des Fremdkörpers gegen das Hirngewebe wird (wie auch in den beiden vorher beschriebenen Fällen) durch eine äußerst schmale Schicht von Bindegewebszellen bzw. Bindegewebsfasern markiert.

Entsprechend der Unterfläche des Fremdkörpers findet man wieder einen relativ umfangreichen Degenerationsherd, innerhalb welches sich reichliche Zellen angesammelt haben: es sind das teils Fibroblasten, teils Elemente vom Typus der leukocytoiden Wanderzellen, teils lymphocytenartige Elemente, deren Herkunft aus den zu beobachtenden adventitiellen Wucherungen verständlich wurde (s. XI und IX). Fettkörnchenzellen sind wenig, mit Blutfarbstoff beladene Elemente reichlicher vorhanden. Außer den genannten Zellenformen findet man wieder, besonders in der nächsten Umgebung des erwähnten Degenerationsherdes, die eigenartigen hellen (hydropischen, gequollenen) Kerne, von denen schon früher die Rede war. Ein Teil dieser Kerne stammt sicher von Adventialzellen ab; man sieht sie haufenweise an den Gefäßen sitzen und bemerkt die verschiedenste Größe und Gestalt dieser Kerne; ein Kernkörperchen vermißt man in der Regel in diesen Kernen; reichliche Fragmentierung ist zu beobachten, so daß, im Zusammenhalt mit dem Fehlen von Mitosen in solchen Zellen, angenommen werden darf, daß die direkte Kernteilung bei ihrer Vermehrung eine Rolle spielt. Diese Kerne sind überaus chromatinarm, fast durchsichtig, und es gibt Übergänge von eben sichtbaren förmlichen „Schatten“ derartiger Kerne bis zu den ganz deutlichen Gestalten. Die in Rede stehenden hellen Kerne sind aber sicher nicht sämtlich Abkömmlinge adventitialer Zellen. Ein kleinerer Teil derselben stammt wahrscheinlich von Gliazellen ab: es sind das die mehr rundlichen und ovalen Formen, die auch nicht ganz so chromatinarm erscheinen; auch diese Kerne treten nicht selten in Gruppen auf, und man kann durch Vergleich mit der normalen Umgebung sehen, daß sie den kleinen Häufchen von sogenannten „Gliakörnern“ angehören, die man in der Rinde und besonders im Mark der normalen Hirnsubstanz findet. Endlich ist der kleinste Teil der eigenartigen hellen Kerne auf Ganglienzellen zurückzuführen: es sind das die größten Formen, mit deutlich hervortretenden großen, oft auch gequollenen Kernkörperchen; man sieht sie gelegentlich noch in dem sogenannten periganglionären Raum liegen. Die Menge der auf Gliazellen zurückzuführenden in Rede stehenden Kerne macht es wahrscheinlich, daß es sich nicht nur um die Kerne präexistenter Elemente handelt, sondern daß auch eine Vermehrung stattgefunden hat. Allerdings sind Mitosen in den betreffenden Elementen nicht zu finden, so daß direkte Teilung angenommen werden müßte. Überhaupt ist der Gedanke nahe liegend, der wohl auch schon ausgesprochen worden ist, nämlich daß die direkte Teilung zur Entwicklung von mehr indifferenten Zellen führt, die nur die allgemeinen Zellenfunktionen auszuüben vermögen, und daß nur die Karyomitose zur Erhaltung der spezifischen Eigentümlichkeiten führt. Von diesem Gesichtspunkt aus könnte man verstehen, daß z. B. an den Vorgängen der Resorption, der Phagocytose etc. auch spezifische Zellen (vor allem Gliazellen) sich beteiligten, nämlich solche, die durch direkte Teilung aus präexistierenden Gliazellen hervorgegangen wären. Doch das ist Hypothese; es mag daher bei diesem kurzen Hinweis bleiben.

Mitosen finden sich vor allem in den zum Blutgefäßbindegewebsapparat hinzugehörigen Zellen: in Gefäßendothelien, Fibroblasten, „Polyblasten“ vor; jedoch sind sie auffallend spärlich, sowohl im Bereich der oben er-

wähnten Pianarbe, als im Gebiet der Zellenansammlung am Fuße des Fremdkörpers, als endlich in der sonstigen Umgebung des Fremdkörpers. Innerhalb der Poren findet sich eine relativ größere Anzahl von Mitosen, allerdings ganz vorwiegend in bindegewebigen Elementen (s. u. bei Glia).

Die früher erwähnte „Neuronophagie" ist auch im Falle VI sehr deutlich; man sieht die kleinen rundlichen, chromatinreichen Kerne (mit den kernkörperchenartigen stärkeren Knotenpunkten des Chromatinnetzes) reichlich in der Umgebung zerfallener Ganglienzellen, im periganglionären Raume, und nicht selten im Leibe der degenerierten Ganglienzellen selbst, liegen. Manchmal findet man eine ganze Gruppe solcher Kerne an der Stelle einer zugrunde gegangenen Ganglienzelle vor.

Die Ganglienzellendegeneration ist in der Umgebung der Pianarbe sehr ausgedehnt und weit verbreitet; das zeigen besonders schön die mit Neutralrot gefärbten Präparate. Die degenerierten Ganglienzellen tingieren sich infolge von Chromatolyse stärker als normale Nervenfasern und treten dadurch schärfer hervor. In dem an den Fremdkörper angrenzenden Nervengewebe (in der Kompressionszone) sieht man an Neutralrotpräparaten nur beschränkte Degeneration der Ganglienzellen. Eine Vermehrung von Ganglienzellen kann durch das Zusammengeschobenwerden der Nervensubstanz seitens des Raum beanspruchenden Fremdkörpers vorgetäuscht werden. Sichere progressive Veränderungen sind an den Ganglienzellen nicht nachzuweisen.

Bezüglich der Glia herrschen im allgemeinen die gleichen Verhältnisse vor, wie sie für den Fall IX beschrieben wurden. Ich verweise, um Wiederholungen zu vermeiden, auf die dortige Schilderung. Besonders schöne, größere und kleinere Spinnenzellen finden sich in der obersten Schicht der Hirnrinde an der Grenze gegen die Pianarbe; es hat hier nicht nur eine Vergrößerung präexistierender Gliazellen mit Bildung neuer Fortsätze, sondern ganz sicher auch eine Vermehrung von Gliaelementen stattgefunden. Die großen Formen dieser Gliazellen (Langstrahler) haben ein reichliches Protoplasma, mit vielen und langen Fortsätzen, und große Kerne, deren Gestalt sich nicht selten nach der Gestalt des verzweigten protoplasmatischen Körpers richtet. Hier und da sah ich zweikernige Formen. Der an die Pianarbe angrenzende Gliafaserfilz zeichnet sich durch seine reichlicheren, (nach allen Richtungen hin sich verflechtenden) Fasern vor der normalen subpialen Glia aus; ferner sind die Gliamaschen etwas weiter, als in letzterer. Im großen ganzen kommt aber doch eine ähnliche Grenzschicht der Glia gegen das Bindegewebe zustande, wie sie die normale Glia gegenüber der Pia bildet (isomorphe Sklerose — STORCH).

Die Markscheidenfärbung zeigt in der nächsten Umgebung des Fremdkörpers, in der Kompressionszone, geringe Degeneration der markhaltigen Nervenfasern. Jedoch sieht man auch in größerer Entfernung vom Fremdkörper variköse und stärker degenerierte Fasern, die (mit noch wohlerhaltenen Fasern zusammen) in senkrechter Richtung die Hirnrinde durchziehen. Es sind das wohl sekundär degenerierte Fasern (absteigende Degeneration!), Fasern, welche Ganglienzellen zugehören, die bei der Einführung des Fremdkörpers in die Hirnrinde zerstört worden waren.

Der Inhalt der Poren (s. Taf. I Fig. 2) gestaltete sich in diesem Falle folgendermaßen: in manchen Poren ist nervöses Gewebe ziemlich tief eingedrängt (e u. f); man findet dann an der Porenmündung einige Achsencylinder (f) bzw. markhaltige Nervenfasern, weiter distal nur Glia und nichts von

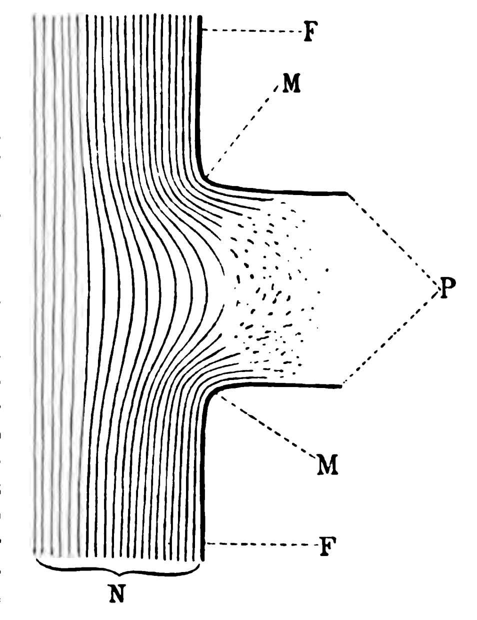
Nervenfasern. Dabei sind die im Anfangsteil der Poren vorhandenen Nervenfasern größtenteils in Zerfall begriffen; nur ganz vereinzelte, ziemlich gut erhaltene finden sich. Stellenweise ist es auffallend, wie weit hinein in die Poren das Gliagewebe reicht; auch ist zu bemerken, daß selbst feinere Poren Gliagewebe enthalten können. An anderen Stellen ist Gliagewebe nur in die Mündungen der Poren eingedrängt, während weiter hinein Bindegewebe und Gefäße folgen (e). Da wo Bindegewebe und Glia aneinanderstoßen, sieht man oft Degeneration der Glia und Substitution derselben durch Bindegewebe. Die Poren, welche reichlicher Glia enthalten, zeigen dieses Gewebe nur in den proximalen Teilen gut erhalten (e u. f); in den distalen Abschnitten erscheint das Gliafasernetz gröber, stellenweise auch wirklich körnig; die Maschen der Glia sind weiter, als normal, die Kerne sind geschrumpft. Jedoch ist auch in solchen Fällen die allgemeine Struktur relativ gut erhalten. Dieses Verhalten darf wohl als ein Zustand von Atrophie aufgefaßt werden. Es ist vielleicht nicht ausgeschlossen, daß sich die Glia aus einem solchen Zustand — bei Eintritt entsprechender Zirkulations- und Ernährungsverhältnisse wieder zu erholen vermag.

Da man nun in dem Gliagewebe innerhalb der proximalen Porenabschnitte nicht nur Vergrößerung und Vermehrung der Gliakerne und reichlich sogenannte Spinnenzellen vorfand (Taf. II Fig. 9), sondern auch, allerdings nur sehr selten, Mitosen in letzteren Zellen beobachtete (Taf. IV Fig. 26), durfte angenommen werden, daß die, zunächst rein passiv in die Poren eingedrängte Glia sich (wenigstens in den proximalen Porenabschnitten) nicht nur von einer etwaigen primären Schädigung erholt hat, sondern daß sie auch bereits progressive Veränderungen eingegangen ist. Die gliösen Massen in den Poren sind in der Regel an ihren distalen Polen von jungen, rundlichen Zellen umgeben; oft finden sich auch die früher beschriebenen riesenzellenartigen Bildungen wieder, oder es ist bereits fertig gebildetes fibrilläres Bindegewebe vorhanden, welches dem Gliagewebe gleichsam wie eine Kappe aufsitzt und es gegen das weitere Poreninnere abschließt; auf dieses Bindegewebe folgt dann weiter distalwärts in der Pore junges zellreiches Gewebe mit Fibroblasten und Wanderzellen (Polyblasten). Manche den Fremdkörper perforierende Poren sind von mesodermalem Bindegewebe völlig durchwachsen (Taf. I Fig. 2 g). An einzelnen Stellen sieht man auch Gefäße durch eine den Fremdkörper völlig perforierende Pore von der einen nach der anderen Seite hinüberziehen; an anderen Stellen bemerkt man, wie sich ein solches perforierendes Gefäß teilt und in andere Poren seitliche Zweige entsendet. In sehr feinen Poren sieht man als einzigen Inhalt die früher beschriebenen riesenzellenartigen, vielkernigen, höchst mannigfach gestalteten Protoplasmakörper. Einige wenige Poren, welche im Bereich des an der unteren Fläche des Fremdkörpers befindlichen Degenerationsherdes (s. o.) liegen, enthalten sehr viele Wanderzellen (Polyblasten) in völlig aufgelöster Hirnmasse.

Die Markscheidenfärbung zeigt in den Porenöffnungen ausgedehnten Zerfall der markhaltigen Fasern; weiter nach innen lassen sich überhaupt keine Nervenfasern, bzw. nur Reste von zerfallenen, nachweisen. Auffallend ist es, daß man in einigen Poren, die proximal nur Glia, kein mesodermales Bindegewebe enthalten, einige wenige ganz tadellos erhaltene markhaltige Nervenfasern vorfindet, die ziemlich tief in das Gliagewebe innerhalb der Pore hineinziehen. Diese Fasern lassen sich außerhalb der Pore in transversaler Richtung weit durch die Hirnrinde verfolgen. Ob das neugebildete Fasern sind, oder erhalten gebliebene, das bleibe zunächst dahin gestellt (s. später).

An Neutralrotpräparaten übersieht man sehr deutlich die Ausdehnung der Ganglienzellendegeneration in der Umgebung des Fremdkörpers und innerhalb der Poren. An den Porenmündungen sind nicht selten reichlicher Ganglienzellen angehäuft; das dürfte sich aus der hier stattgehabten Verschiebung bzw. Zusammenpressung des Nervengewebes (s. o.) erklären. Eine Vergrößerung und Vermehrung der Gliazellen an den Porenmündungen ist da und dort sehr deutlich.

An Präparaten, die nach VAN GIESON behandelt wurden, ist die Ausdehnung der Neuroglia bzw. des Bindegewebes in den Poren sehr deutlich zu verfolgen. Besonders gut kann man aber die Art und Weise, wie das Nervengewebe in die Poren eingedrängt wird, an diesen Präparaten beobachten. Durch vergleichende Betrachtung der entsprechenden Markscheidenpräparate konnten hierüber folgende allgemeine Verhältnisse festgestellt werden: Die den langen Seitenflächen des Fremdkörpers benachbarten und mit ihnen parallel ziehenden Nervenfasern der Hirnrinde biegen an den Porenöffnungen mehr oder weniger stark bogenförmig ab; dabei sind sie entweder in ihrer Kontinuität nicht unterbrochen, oder die Kontinuität der Fasern ist gelöst, indem auf der Höhe der bogenförmigen Deviation die Nervenfasern eingerissen sind. In diesem Falle finden sich stärkere Verschiebungen des Nervengewebes in die Poren hinein. Eine einfache Überlegung sagt, daß die stärkste Verschiebung und damit auch die stärkste Schädigung des Nervengewebes in der Achse der Poren, nicht an den Wandungen derselben stattfinden müsse. Die Verhältnisse liegen also — und das sei für die beiden vorhergegangenen und alle folgenden Fälle in mehr allgemeiner Weise dargestellt — folgendermaßen: Entweder erstens die Nervenfasern beschreiben an den Porenmündungen nur einen mit der Konvexität nach der letzteren hin gerichteten Bogen, und ziehen dann, ohne eine Kontinuitätsunterbrechung erlitten zu haben, an der Seite des Fremdkörpers weiter in der Hirnrinde hinab bzw. hinauf. In diesem Falle findet sich nur eine geringe Degeneration des Nervengewebes an der Porenmündung; mesodermales Bindegewebe kommt dann zur Entwicklung, schließt das Nervengewebe gegen die Pore hin ab, und füllt seinerseits die Pore aus. Oder zweitens (s. hierzu die schematische Zeichnung) ein Teil der Nervenfasern (N), und zwar der weiter nach außen vom Fremdkörper (F) gelegene, zeigt wieder die erwähnte bogenförmige Deviation nach der Mündung (M) der Poren (P) hin; ein anderer Teil aber, nämlich die am stärksten gebogenen und dem Lumen der Poren zunächst gelegenen, teilweise sogar in die Porenöffnung selbst hernienartig eingestülpten Nervenfasern, reißen an der Stelle der stärksten Spannung, auf der Höhe der Konvexität des Bogens, ein, und werden von der (infolge Nachlassens des Widerstandes) in die Pore nachquellenden Hirnmasse an die Wand der Pore gepreßt. Die Pore wird



nun mehr oder weniger weit von dem einquellenden Nervengewebe ausgefüllt. Es ist klar, daß die Nervenfasern bei dieser Einquellung zerrissen, und in Bruchstücke zersprengt werden, und daß sie danach in den Poren zugrunde gehen müssen. Ebenso gehen die etwa mit eingedrängten Ganglienzellen großenteils zugrunde. Die Glia ist jedoch, wie sich aus dem Vorhergehenden ergibt, etwas widerstandsfähiger gegen diese Verschiebungen; aber auch sie zeigt Zerfall, vor allem in den axialen und distalen Partieen der betreffenden Poren. Daß in den Poren gelegentlich völlig zerfallenes, blutig erweichtes Hirngewebe gefunden wird, das erklärt sich daraus, daß bei der Einführung des Fremdkörpers an einzelnen Stellen, wie geschildert, blutige Erweichung, wenn auch nur in geringem Umfang eintritt; die durch das Trauma selbst zerstörte Hirnsubstanz kann natürlich auch in die Poren eingepreßt werden. Aber man muß die Einpreßung von primär traumatisch erweichter Hirnmasse in die Poren sehr wohl unterscheiden von den Einpressungen des Nervengewebes, von denen soeben ausführlich die Rede war. Im ersteren Fall verfällt die eingequollene Hirnmasse der Resorption unter Beteiligung von reichlichen Wanderzellen, worauf in der Regel Substitution durch Bindegewebe, in welchem man oft noch lange Zeit Körnchenzellen antrifft, erfolgt. Bei den Einpressungen der zweiten Art spielen sich die Konsequenzen in verschiedener Weise ab, wie sich aus den späteren Beschreibungen zeigen wird. Die Bindegewebsneubildung pflegt aber auch hierbei um so stärker zu sein, je ausgiebiger der Zerfall der Hirnsubstanz in den Poren sich gestaltet.

4. Kaninchen III. 13. V. bis 27. V. = 2 Wochen (Taf. II Fig. 10 u. Taf. IV Fig. 27). Bei der Einführung des Fremdkörpers ging es nicht ganz glatt ab; es mußte ein wenig länger als in den früheren Fällen manipuliert werden. Der Heilungsverlauf war tadellos. Der Knochendefekt war kaum wahrzunehmen. Keine nennenswerten Verwachsungen zwischen Dura und Pia an der Operationsstelle. Der Knochendefekt mit graurötlichem Gewebe ganz ausgefüllt. Der kleine Schnitt in der Dura noch deutlich zu sehen. Der Fremdkörper war in diesem Falle etwas weiter nach vorne ins Stirnhirn eingeschoben worden. Die Einheilung des Fremdkörpers war in bester Weise erfolgt. Eine schwach graue Verfärbung zeigte die Stelle des Celloidinstückchens an.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte stellenweise, wohl wegen der nicht ganz glatt verlaufenen Einführung des Fremdkörpers, reichlichere Zellenansammlungen in dessen Umgebung, als es in den bisherigen Fällen zu beobachten war. Die Oberfläche des Fremdkörpers lag ziemlich nahe unter der Pia. Diese war gewuchert und hatte in den oberen Schichten der Hirnrinde ein an Fibroblasten und Wanderzellen reiches Gewebe gebildet, welches sich in einem nicht sehr breiten Streifen bis auf die Oberfläche des Fremdkörpers erstreckte, und dann feinere Ausläufer an die Seitenflächen des Celloidinstückchens entsandte. Die Pianarbe war reich an Wanderzellen vom Typus der Polyblasten[1]) und der Plasmazellen; polynukleäre Leukocyten waren verschwindend wenig vorhanden. Gegen die angrenzende Hirnrinde hatte sich die Pianarbe scharf abgesetzt. Die Umgebung des Fremdkörpers

[1]) An diesen Polyblasten habe ich die von Maximow u. A. beschriebene eigenartige Beschaffenheit des Protoplasmas, sowie die clasmatocytenartigen peripheren Abschnürungen von Protoplasmateilchen sehr schön beobachten können.

zeigte ein verschiedenes Verhalten. An einigen Stellen, und zwar diesmal nicht nur am Fuße des Fremdkörpers, sondern auch im Bereich der oberen Hälfte desselben, fanden sich, wie oben bemerkt, stärkere Ansammlungen von Zellen (Polyblasten und Plasmazellen), welche sich an der Stelle von erweichtem Hirngewebe angehäuft hatten; da diese Stellen auch durch Anwesenheit roter Blutkörperchen bzw. durch Hämosiderinpigmentierung ausgezeichnet waren, durfte man annehmen, daß bei der Operation geringfügige Blutungen stattgefunden hatten. In der Umgebung dieser Zellenansammlungen sah man ganz außerordentlich deutliche adventitielle Wucherungen an den Hirngefäßen (s. Taf. IV Fig. 27f): die Gefäße waren von jungen Zellen mit runden Kernen förmlich bekränzt und eingehüllt. Für die Annahme, daß die in der Adventitia angesammelten Zellen nicht in loco entstanden, sondern aus dem Gefäßlumen ausgewandert wären, bietet sich gar kein Anhaltspunkt: die Gefäße enthalten solche Zellen gar nicht, und man sieht auch keine Emigrationsbilder; die oft sehr regelmäßige Anordnung der Zellen um das Gefäß spricht gegen Auswanderung. In der Umgebung der zelligen Herde sieht man Hämosiderin führende Zellen sich entlang der Gefäße weithin in die Umgebung verbreiten. Überall da, wo stärkere Zellenanhäufung an Stelle stärkeren Hirnzerfalls vorhanden ist, haben sich auch die fibroblastischen Elemente stärker vermehrt, und es ist die Substitution von Hirngewebe durch Bindegewebe im Gange oder schon mehr oder weniger vollendet. Die früher sub IX und VI erwähnten hellen Kerne finden sich diesmal in viel geringerer Anzahl vor. An den Stellen, an welchen bei der Operation keine blutige Erweichung stattgefunden hatte, fehlten auch Zellenansammlungen. Hier war die Grenze gegen das Hirngewebe äußerst scharf, und es fehlte jedwede Reaktion; nur eine geringe Kompression war erfolgt, deren Wirkung aber nicht so augenscheinlich war, wie in den früheren Fällen (s. d.). Im ganzen ist der Fremdkörper von faserigem Bindegewebe eingekapselt, welches an verschiedenen Stellen verschiedene Mächtigkeit hat; an den Stellen geringster Reaktion der Umgebung findet sich nur ein kaum sichtbarer schmaler Streifen von Fasergewebe. An anderen Stellen sind 6—10 Lagen von spindeligen Fibroblasten der Außenseite des Fremdkörpers angelagert, und die Bildung von Fasergewebe ist noch im Gange. Dieses Bindegewebe wird teils von der Pia (besonders im Bereich der oberen Hälfte des Fremdkörpers) geliefert, teils ist es ein Produkt des Bindegewebes des Gehirns selbst, und entwickelt sich dementsprechend von den Gefäßen her.

Mitosen finden sich reichlicher, wie in dem Fall VI, jedoch immerhin in beschränkter Zahl; ich fand sie in Polyblasten, sowohl in den um die Gefäße angeordneten, als den bereits wandernden und phagocytierenden, ferner (und häufiger) in Fibroblasten. Der Mitosentypus war für beide Zellenformen deutlich verschieden.

In den Poren findet man fibrilläres Bindegewebe mit Gefäßen, welches oft ziemlich viel Wanderzellen (Polyblasten, Plasmazellen) enthält; hier und da findet man auch wieder die riesenzellenartigen Gebilde. Manche Poren enthalten nur Bindegewebe; andere nur Wanderzellen in einer homogenen Masse (Serum?), wieder andere haben eine von mäßig viel Wanderzellen durchsetzte völlig zerfallene Hirnmasse als Inhalt. In den Poren der zuletzt genannten Gattung war also primär (durch das Trauma selbst) völlig zerstörtes Hirngewebe eingedrängt worden.

Manche Poren enthalten nur in ihren Mündungen Glia, die weiter nach innen von Bindegewebe gefolgt ist. Nur wenige Poren weisen tiefer in den Poren Gliagewebe auf: je tiefer, desto weniger gut ist die Glia erhalten,

je weiter nach der Porenmündung hin, desto besser ist der morphologische Charakter der Glia gewahrt; hier findet man sogar vergrößerte Gliazellen, auch Spinnenzellen vor. Mitosen in sicheren Gliazellen haben wir jedoch nur selten gesehen. Eine auffallend große Pore enthielt auch einige Ganglienzellen im Bereich ihrer Mündung (neben gut konservierter Glia). Auch einige perforierende Poren waren zu sehen: von beiden Seiten her war Glia eingedrungen; die Verbindung der gliösen Massen wurde aber durch Bindegewebe hergestellt. In den oberen Schichten der Hirnrinde, in der nächsten Umgebung der Pianarbe, fanden sich vereinzelte Spinnenzellen mit zum Teil langen Fortsätzen.

Ganglienzellendegenerationen waren in der Hirnrinde, in der Umgebung der Pianarbe, im Gebiet der Zellenansammlungen und im Bereich der schmalen Kompressionszone zu finden; an den gleichen Stellen war auch ein mehr oder weniger ausgedehnter Zerfall bzw. Schwund der markhaltigen Nervenfasern zu sehen. Jedoch fiel es auf, daß von der gesunden Umgebung her gegen die zellreichen kleinen Erweichungsherde reichlich feine markhaltige Nervenfasern sich herandrängten und zum Teil mit ihren letzten Ausläufern zwischen den Zellen verschwanden. Da, wo der Fremdkörper ohne jede Reaktion im Hirngewebe lag und wo auch die Kompressionszone kaum angedeutet war, reichten erhaltene Glia und erhaltene Nervenfasern bis nahe an das den Fremdkörper umhüllende feine Bindegewebe heran. Die Gliakerne waren in der Umgebung des Fremdkörpers da und dort, durchaus nicht an allen Stellen, etwas vermehrt. In Ganglienzellen waren keine Mitosen zu finden; die früher beschriebenen eigenartigen Karyomitosen wurden ebenso wenig, wie in dem Falle VI, wieder gesehen.

In den Poren erzielte die Markscheidenfärbung ein sehr merkwürdiges Resultat. Zunächst zeigte sich an den meisten Stellen der bisher stets erhobene Befund, daß die markhaltigen Nervenfasern an der Porenmündung aufhörten; weiter nach innen fand man die Reste des Zerfalls von Markmasse. Selbst diejenigen Poren, die Glia enthielten, zeigten dies Verhalten; die Glia setzte sich dann ohne Nervenfasern noch eine Strecke tiefer in die Pore hinein fort. Bei einigen Poren jedoch, welche Glia enthielten, zogen ziemlich viel, sehr feinkalibrige, oft zierlich geschlängelte, völlig intakte, markhaltige Fasern in das Gliagewebe hinein, wobei die letzten Enden dieser Fasern oft noch eine knopfartige Anschwellung zeigten (Taf. II Fig. 10a). Während wir im Falle VI, also nach 10 Tagen, nur vereinzelte solche Fasern tiefer in die Poren — aber nur da, wo Glia in letzteren vorhanden war — eindringen sahen, traten jetzt ziemlich reichlich markhaltige Fasern auf, die nach ihrem ganzen Aussehen und nach der ganzen Lage der Dinge als neugebildete angesprochen werden müssen. Stroebe hat ganz die gleichen Fasern von durchschnittenen Rückenmarksstümpfen ausgehen sehen, und hat dies Verhalten ebenfalls bereits 14 Tage nach einer Rückenmarksdurchschneidung beobachtet. In Stroebe's Fällen strahlten die neugebildeten Rückenmarksfasern in das mesoblastische Narbengewebe aus und zeigten hier einen wirren Verlauf, wobei sie sich vielfach überkreuzten; Stroebe bringt dies mit der Struktur des fibrillären Narbengewebes in Zusammenhang. In unserem Falle gibt die erhaltene bzw. bereits in progressiver Metamorphose begriffene Glia, in deren Maschen hinein das Einwachsen der jungen Fasern erfolgt, einen besonders günstigen Boden für die Nervenfaserneubildung ab; auch gibt die enge Pore den Nervenfasern eine gewisse Richtung. Daher haben wir vorwiegend parallel ziehende Nervenfasern gefunden, jedoch gerade an den äußersten Enden der neugebildeten Fasern auch einen wirren Verlauf konstatiert, so daß hier Quer-, Schräg- und Längsschnitte sehr feiner markhaltiger Fasern zu beobachten

waren. Es ergibt sich also völlige Übereinstimmung mit den von STROEBE für das Rückenmark erhobenen Befunden.

Um endlich noch ein Wort über die Vorgänge in der nächsten Umgebung zugrunde gegangener Ganglienzellen zu sagen, so habe ich in diesem Falle, in welchem reichlicher adventitielle Wucherungen bzw. Produktion von Wanderzellen zu beobachten war, an der Hand vieler klarer Bilder die Überzeugung gewonnen, daß die als Neuronophagen (s. o.) bezeichneten Elemente wenigstens zum großen Teil von der Adventitia der Gefäße zugewanderte Zellen sind; teilweise gehören diese Zellen dem Typus der Plasmazellen an. Damit soll nicht ausgeschlossen sein, daß veränderte und mobil gewordene Gliazellen auch als Neuronophagen auftreten können.

5. Kaninchen I. 6. V. bis 27. V. 03 = 3 Wochen (Taf. I Fig. 3, 5, Taf. II Fig. 11, 13). Der Knochendefekt, der ziemlich groß war, ist an der Schädeloberfläche kaum noch wahrnehmbar; er ist von oben her häutig gedeckt. Leicht trennbare, feine Verwachsungen der Pia mit der Innenfläche des Schädels finden sich an der Operationsstelle. Nach Lösung dieser Verwachsungen erscheint der Defekt im Knochen von innen her als eine ziemlich tiefe Mulde, in welche hinein das Hirn eine hernienartige Ausstülpung bildet. Die glänzende Dura mater scheint scharf am Knochendefekt abzusetzen. Der Fremdkörper ist tadellos in die Hirnmasse eingeheilt; in seiner Umgebung sieht man kaum eine Veränderung der Hirnsubstanz.

Die Präparate von diesem Falle sind äußerst instruktiv (s. Fig. 3). Der Fremdkörper liegt im hinteren Parietalhirn; er ist diesmal ein wenig länger als in den vorher beschriebenen Fällen und ist daher ziemlich tief in die Hirnsubstanz vorgedrungen; er passiert die medialen Partieen des Vorderhorns des rechten Seitenventrikels (a) und ein großes Ganglion, das er mitten durchschneidet (d), und reicht mit seinem hinteren Ende bis in den 3. Ventrikel hinein (b). Der Seitenventrikel mündet etwa der Mitte des Fremdkörpers entsprechend. Das Epithel des Seitenventrikels hört direkt am Fremdkörper wie abgeschnitten auf (a); nur an einigen Schnitten sieht man noch einige abgeplattete Epithelien eine kurze Strecke weit an der Seitenfläche des Fremdkörpers erhalten. Da, wo der Fremdkörper durch das Ganglion hindurchgeführt wurde, sieht man eine, in Form einer Ellipse angeordnete Ganglienzellengruppe an dem Celloidinstück mitten durchtrennt (d). Da die Reaktion an dieser Stelle äußerst gering ist, sieht die fehlende Partie wie mit dem Messer herausgeschnitten aus (vgl. TSCHISTOWITSCH). Die betreffenden Ganglienzellen reichen bis fast dicht an den Fremdkörper heran; in allernächster Nähe des Celloidinstückchens sind die Zellen etwas reduziert und man findet noch einige wenige atrophische bzw. degenerierte Formen (d).

Auch im übrigen ist die Reaktion um den Fremdkörper auffallend gering. Die in den früheren Fällen beobachtete Kompressionszone findet sich nicht so deutlich ausgesprochen — vielleicht weil die Ventrikel bei der Einführung des Fremdkörpers eröffnet wurden, und sich der Druck dadurch besser ausgleichen konnte. Nennenswerte Zellenansammlungen finden sich nur im Bereich der Oberfläche des Fremdkörpers, da wo die Pianarbe auf letzteren trifft, ferner in der Umgebung der unteren Hälfte des Celloidinstückchens. Eine unbedeutende Auflockerung des Hirngewebes mit Erweiterung der Gliamaschen, geringem Zerfall der Nervensubstanz und Ansammlung von Zellen findet sich schließlich noch an der einen Flanke des Fremdkörpers (e). Die angehäuften Zellen gehören überall dem Typus der lymphocytoiden und leukocytoiden Wanderzellen (Polyblasten), sowie der Fibroblasten

an. Über die Herkunft dieser Zellen gilt das bisher Gesagte. Durch Vergrößerung der Kerne und Abnahme der chromatischen Substanz werden aus Polyblasten die früher beschriebenen eigenartigen hellen Kerne, die man besonders im Bereich und in der Umgebung der Zellenansammlungen wieder ziemlich reichlich sieht. In der weiteren Umgebung der Zellenansammlungen ist auch eine Vermehrung der Gliakerne deutlich.

An vielen Stellen ist der Fremdkörper durch faseriges Bindegewebe abgekapselt. Dieses Bindegewebe ist an den verschiedenen Stellen von verschiedener Mächtigkeit, jedoch nirgends sehr bedeutend entwickelt; oft finden sich überhaupt nur einige Fibrillen als Grenzschicht. Gerade an solchen Stellen ist die Grenze des Fremdkörpers gegen das Hirn haarscharf, und es ist von einer Reaktion in letzterem keine Spur zu sehen; das normale Hirn stößt fast direkt an die den Fremdkörper einhüllende Faserlage. Markscheidenfärbungen zeigen nach außen von letzterer einen nur sehr geringen Schwund von Nervenfasern; von den Zerfallsprodukten ist fast nichts mehr vorhanden; nur die fehlende Markscheidenfärbung zeigt den stattgehabten Verlust an. An der Stelle der oben genannten Zellenansammlungen bzw. der Auflockerungen des Hirngewebes ist die Grenze gegen den Fremdkörper noch nicht durch fertiges Bindegewebe, sondern durch mehrere Lagen spindeliger fibroblastischer Zellen besorgt.

Die Stellen der Zellenansammlungen sind auch durch beträchtlicheren Schwund der markhaltigen Substanz ausgezeichnet, und man findet hier auch noch Reste der zerfallenen markhaltigen Fasern, sowie Körnchenzellen, vor.

Der Fuß des Fremdkörpers ragt, wie gesagt, in den 3. Ventrikel hinein; er liegt auf dem Boden desselben auf. Das Celloidinstückchen ist an seinem freien unteren Ende von einer dünnen Bindegewebsschicht umhüllt, und es sind einige, völlig normal aussehende Plexusfalten durch etwas reichlicheres Bindegewebe mit dem Fremdkörper verwachsen (Taf. I Fig. 3 i). Am Plexusepithel fanden sich keinerlei Veränderungen. Auffallend ist es, daß jenes Bindegewebe, welches den Fuß des Fremdkörpers einhüllt, von Epithel nicht überkleidet ist. Man sieht zwar auf diesem Bindegewebe einige epithelartige Zellen, jedoch zeigen sich diese rückläufig verändert und in Abstoßung begriffen (i). Es hat also eine geringe Vermehrung der Ependymzellen stattgefunden, um die neu entstandene Bindegewebsfläche zu überkleiden; jedoch haben die neugebildeten Ependymzellen hier nicht die nötigen Existenzbedingungen gefunden. Da, wo der Fremdkörper mit seiner Unterfläche den Boden des 3. Ventrikels berührt, findet sich ein kleiner Spalt zwischen Ependymepithel und dem die Basis des Fremdkörpers überziehenden Bindegewebe; man sieht nun die abgeplatteten Ependymzellen nur so weit reichen, als das Nervengewebe reicht; auf die Bindegewebsfläche, welche die Basis des Fremdkörpers überzieht, setzen sie sich nicht fort.

Die Pianarbe (Taf. I Fig. 5) hatte in diesem Falle eine trichterförmige Gestalt; die Spitze des Trichters ist auf die Oberfläche des Fremdkörpers gerichtet. In dem neu gebildeten Bindegewebe (a) sind relativ viele Wanderzellen vorhanden; das Bindegewebe schließt ziemlich bedeutende Reste der traumatisch erweichten Hirnmasse (c), sowie Körnchenzellen (b) und vereinzelte blutfarbstoffführende Zellen ein. Die primäre Läsion also war diesmal wohl eine ausgedehntere gewesen. Die Substitution des zerstörten Hirngewebes durch Bindegewebe ist an der Stelle der Pianarbe außerordentlich schön zu verfolgen. Die Grenze der Pianarbe gegen die angrenzende Hirnrinde ist noch nicht an allen Stellen scharf hergestellt.

Was den Inhalt der Poren anlangt, so zeigen einige viel Wanderzellen (Polyblasten) und Fibroblasten; polynukleäre Leukocyten sind weder in den Poren noch sonstwo vorhanden. Die Poren, welche viel Zellen enthielten, waren in der Regel mit völlig zerfallener (traumatisch erweichter) Hirnmasse gefüllt. Von Resten der markhaltigen Nervenfasern ist fast nichts mehr in diesen Poren zu sehen; aber Fettkörnchenzellen finden sich noch relativ reichlich in denselben. Beiläufig sei gesagt, daß weitaus der größte Teil der Fettkörnchenzellen dem Typus der sogenannten Polyblasten angehört.

Andere Poren enthalten faseriges Bindegewebe, welches in der Regel eine dem Verlauf der Pore parallele Streifung zeigt; manche solche Poren sind bereits völlig vom Bindegewebe durchwachsen; in anderen setzt sich Bindegewebe nur eine Strecke weit hinein fort, dann folgt eine homogene Masse (s. o.), die ganz von Polyblasten besetzt ist; auch die riesenzellenartigen Gebilde, die sich ebenfalls aus Polyblasten entwickeln, werden wieder angetroffen. Für eine Bildung dieser Riesenzellen durch Konfluenz ergeben sich keine sicheren Anhaltspunkte, jedoch sprechen manche Bilder dafür. Wahrscheinlich spielt die direkte Kernteilung bei der Bildung der Riesenzellen, wie bei der Entstehung der Polyblasten überhaupt, eine große Rolle. Das geht schon aus dem relativ seltenen Befunde von Mitosen in Polyblasten hervor.

In einigen Poren findet sich eine kurze Strecke weit Gliagewebe; weiter nach innen folgt aber Bindegewebe. Die Glia ist dann nur im Anfangsteile der betreffenden Pore erhalten, an der Grenze gegen das Bindegewebe zeigt sie Erweiterung der Maschen und körnige Auflösung; das Bindegewebe substituiert dann die zugrunde gegangene Glia. Einige Poren, und es sind das in der Regel solche stärkeren Kalibers, enthalten bis tief hinein wohlerhaltenes, ja gewuchertes Gliagewebe. Man sieht hier an der Mündung der Pore die Gliakerne beträchtlich vermehrt, auch zum Teil vergrößert, und man findet weiter nach innen ein äußerst dichtes und unregelmäßiges Gewirre von Gliafasern. Geht man noch weiter distalwärts, so trifft man auf große Langstrahler mit starken Fortsätzen, welch letztere größtenteils eine dem Verlauf der Pore parallele Richtung zeigen. Oft sind diese großen Gliazellen stark in die Länge gestreckt, und die Fortsätze gehen hauptsächlich von den Polen der Zellen aus. Wir fanden eine perforierende Pore, welche zu $^3/_4$ mit solchem neu gebildetem Gliagewebe (Taf. II Fig. 11 b u. e) ausgefüllt war; in dem Gliagewebe fanden sich einige Gefäße und vereinzelte Polyblasten; im letzten Viertel dieser Pore war Bindegewebe (a), welches von der gegenüber liegenden Öffnung der Pore eingedrungen war; an der Grenze gegen das Bindegewebe wurde die neugebildete Glia lockerer; wo das Bindegewebe noch unfertig, zellreich war, da vermischten sich Glia- und Bindegewebsfasern miteinander (Taf. II Fig. 11 c u. d).

In Poren, welche neugebildete Glia enthielten, fanden sich nun auch reichlich feine Achsencylinder bzw. markhaltige Nervenfasern vor, die, parallel gerichtet, in die Pore hineinzogen; manche dieser Nervenfasern waren bis an die distale Grenze der Glia vorgedrungen. Daß es sich hier um eingepreßte (s. o.) und erhalten gebliebene Nervenfasern handelt, ist ganz ausgeschlossen: wir haben ja aus den früheren Fällen ersehen, daß bei den passiven Einpressungen des Nervengewebes die Nervenfasern in der Pore jedesmal sämtlich zugrunde gingen, und daß sich nur in sehr weiten Poren ganz an der Porenmündung einige Stümpfe von zerrissenen Fasern erhielten. In diesem Falle waren aber Nervenfasern von charakteristischem Aussehen tief in die Poren vorgedrungen und waren nicht nur in erhalten gebliebene, sondern

in neugebildete Glia hinein gewachsen. Ein weiterer sicherer Beweis, daß es zu einer Nervenfaserneubildung gekommen ist, ergibt sich auch aus dem Befund von Achsencylindern und feinen markhaltigen Nervenfasern tief in einer ganz feinkalibrigen Pore von etwa 0,01 Durchmesser (s. Taf. II Fig. 13). In dieser Pore waren etwa 10 parallel gerichtete Nervenfasern (a) vorhanden, die von großen langgestreckten Zellen (c) begleitet waren. Die begleitenden Zellen, deren Herkunft mir unklar blieb, reichten noch eine kurze Strecke weiter distal in die Pore hinein als die Nervenfasern. Letztere waren sehr feine, an ihren Enden sich verjüngende Achsencylinder, die eine sehr schmale Markscheide besaßen (a); die Achsencylinder reichten noch etwas über die Markscheide hinaus. Die periphersten Teile der Achsencylinder zeigten bei einzelnen Fasern einen eigenartigen Zerfall zu rosenkranzartig hintereinander gereihten verschieden großen Kügelchen (b).

Was die Verhältnisse des Glia- und Nervengewebes außerhalb der Poren anlangt, so sieht man wieder die ausgebreiteteste Ganglienzellendegeneration im Bereiche der obersten Schichten der Hirnrinde, in der Umgebung der Pianarbe. In der ganzen Hirnpartie, welche in den eingangs erwähnten, muldenförmigen Defekt des Knochens hernienartig vorgestülpt war, fanden sich Ganglienzellendegenerationen. Sonst waren derartige Degenerationen relativ wenig vorhanden; die an die Seitenflächen des Fremdkörpers direkt anstoßenden Ganglienzellen waren geschwunden. Die Nervenfasern waren, sofern nicht stärkere Zellenanhäufungen vorhanden waren, bis nahe an den Fremdkörper heran erhalten; nur in der Umgebung der Pianarbe waren Nervenfasern in reichlicherem Maße geschwunden. Jedoch ist bemerkenswert, daß wir nirgendwo, auch nicht in den in der Pianarbe eingeschlossenen Resten von erweichter Hirnmasse, oder in der Erweichungsmasse innerhalb der Poren, größere Mengen von Myelin nachzuweisen vermochten; es war also die Resorption der zerfallenen Massen bereits weit vorgeschritten.

Die Glia zeigt im Bereiche der hernienartig vorgestülpten Partie, sowie in der ganzen Umgebung der Pianarbe eine geringe Erweiterung der Maschen; an der Grenze gegen das neugebildete piale Bindegewebe ist sie faserreicher und unregelmäßiger gebaut; hier finden sich auch reichlich kleinere und große Spinnenzellen, die sich besonders in unvollkommen differenzierten Präparaten nach Pal, ferner bei der Färbung nach Mallory schön darstellen ließen. Eine stärkere Vermehrung von Gliazellen und -fasern unter dem Bilde eines wirren, von Spinnenzellen gebildeten Faserfilzes sah man auch an einer Stelle am Fuße des Fremdkörpers von der subependymären Gliaschicht ausgehend. Die Spinnenzellen gingen hier wahrscheinlich aus den normalerweise hier vorhandenen reichlicheren Gliakernen hervor, die dicht unter dem Ependymepithel gelegen sind; jedenfalls schien das Epithel selbst nicht gewuchert, also nicht an der Bildung von Gliazellen beteiligt.

Auch im Bereich der erwähnten Zellenansammlungen finden sich Spinnenzellen, und es ist hier auch faserige Glia neu gebildet. Überhaupt zeigen Flächenschnitte durch die allernächste Umgebung des Fremdkörpers eine generelle, wenn auch nur geringe Vermehrung der Gliazellen (Auftreten von meist kleineren Formen von Spinnenzellen) und Gliafasern. Ein bemerkenswerter Befund war noch an einer Stelle zu erheben, wo sich einige Ependymzellen des Seitenventrikels an der Seitenfläche des Fremdkörpers erhalten hatten; man sah diese Zellen platt gedrückt und von einer Schicht darüber gewachsener Fibroblasten überlagert; es wird also das Epithel, wo es sich noch erhalten hat, von Bindegewebe überwuchert und geht dann zugrunde.

Mitosen fanden wir in diesem Falle überhaupt sehr spärlich. Wir trafen einige Mitosen an in Fibroblasten und in Polyblasten; in Ganglienzellen gelang es uns nicht, in sicheren Gliazellen nur sehr spärlich Mitosen zu finden. Auch im Ependym- bzw. Plexusepithel trafen wir keine Kernteilungsfiguren an. Obwohl also an einzelnen Stellen noch ziemlich reichlich Zellen an dem Heilungsprozeß beteiligt waren, so schien letzterer doch weniger in einer weiteren üppigen Neubildung von Gewebe als in einer fortgesetzten Umbildung des vorhandenen Gewebes zu bestehen.

6. Kaninchen X. 20. V. 03 bis 10. VI. 03 = 3 Wochen (Taf. II Fig. 12, Taf. IV Fig. 22, 25). Das Tier erkrankte nach 3 Wochen an Enteritis und wurde deshalb eher, als es ursprünglich beabsichtigt war, getötet. So verfügen wir über 2 Fälle, bei welchen nach der Operation 3 Wochen verflossen waren. Der Knochendefekt war von einem weichen Gewebe ganz ausgefüllt; der Schnitt in der Dura klaffte noch deutlich. Pia und Dura sind an der Operationsstelle in ganz geringer Ausdehnung miteinander verwachsen. Nach Herausnahme des Gehirns zeigt sich die Stelle der Läsion an einer winzigen umschriebenen grauweißlichen Verfärbung der Hirnmasse.

Die allgemeinen Verhältnisse des Fremdkörpers zu seiner Umgebung liegen ähnlich wie in den bisher beschriebenen Fällen. Im Bereiche der unteren Fläche des Fremdkörpers findet sich eine mäßige Anhäufung von Polyblasten, unter welchen auch ziemlich viel blutfarbstoffführende Zellen sind. Rote Blutkörperchen finden sich keine mehr. Rings um diese Zellenanhäufung ist eine sehr beträchtliche Vermehrung der Gliazellen zu sehen, deren reichliche und zum Teil sehr starke Fortsätze von allen Seiten her in die Zellenansammlung einstrahlen (s. u.); auch mitten unter den an der kleinen Erweichungsstelle angesammelten Polyblasten findet man derartige, zum Teil ganz auffallend große Gliazellen. Dieser letztere Befund deutet daraufhin, daß Gliazellen während der Wundheilung mobil geworden und in die Erweichungsherde eingewandert sind. In einzelnen Serien sieht man, daß nicht nur am Fuße des Fremdkörpers, sondern auch etwas höher hinauf, entlang seiner Seitenflächen, eine geringe Zellenvermehrung vorhanden ist; auch hier ist eine ziemlich weit in die Umgebung verbreitete Wucherung der Gliazellen mit Bildung außerordentlich großer Langstrahler zu konstatieren. Es hat also an Stelle einer bei der Einführung des Fremdkörpers stattgehabten geringen Blutung und Erweichung eine sehr bedeutende Vermehrung der Gliazellen nebst Hypertrophie derselben stattgefunden.

Das Celloidinstückchen ist an der Basis von einer mehrfachen Lage fibrillären Bindegewebes umhüllt. An den Seitenflächen findet sich fast überall nur eine einzige Lage abschließenden Bindegewebes. Wo dies der Fall ist, da ist auch von einer Reaktion im Hirngewebe keine Spur zu sehen. Es grenzt normales Hirngewebe dicht an das den Fremdkörper einhüllende Bindegewebe. Es ist, wie früher angeführt, rings um den Fremdkörper nur eine äußerst schmale Zone vorhanden, innerhalb welcher die Nervenfasern geschwunden sind bzw. noch in Degeneration angetroffen werden. Weiter nach außen von dieser schmalen Degenerationszone sieht man wieder die ebenfalls schon früher erwähnten varikösen und stärker degenerierten Nervenfasern in der Hirnrinde, die mitten unter normalen Fasern verlaufen, und die als sekundär degenerierte, primär zerstörten Ganglienzellen der oberen Rindenschichten zugehörige Fasern aufzufassen sind. Ferner ist in der nächsten Umgebung des Fremdkörpers die Wirkung der Kompression (s. früher) da und dort zu verfolgen; sie äußert sich in der schon früher

geschilderten Weise, vor allem in der Anwesenheit von atrophischen bzw. degenerierten Ganglienzellen. Jedoch ist das nicht so ausgesprochen wie in früheren Fällen; auch sind manche Ganglienzellen wohl erhalten dicht am Fremdkörper zu finden, so daß man daran denken kann, daß sich ein Teil der (primär durch Druck geschädigten) Zellen bereits wieder erholt hat. Dafür spricht die Anwesenheit länglicher Ganglienzellen mit schmalem Protoplasma, aber tadellos erhaltenen Kernen.

Die Oberfläche des Fremdkörpers liegt direkt unter der Pia mater. Eine größere Pianarbe fehlt daher in diesem Falle, und die oberste sog. kernarme Schicht der Hirnrinde grenzt nicht an neugebildetes piales Bindegewebe, sondern direkt an den Fremdkörper. Die Pia ist nur wenig bindegewebig verdickt und zeigt nur sehr wenig Wanderzellen.

Mitosen finden sich nur sehr spärlich. Die früher beschriebenen adventitiellen Wucherungen und die ebenfalls an andern Stellen erwähnten eigenartigen hellen Kerne fehlen fast ganz.

An Ganglienzellen wurden nur degenerative Erscheinungen beobachtet; niemals eine Chromatinvermehrung, die auch nur als der Anlauf zu einer progressiven Veränderung hätte gedeutet werden können. An den Seitenflächen des Fremdkörpers waren die Ganglienzellendegenerationen gering; stärker waren sie ausgesprochen, wie bisher in allen Fällen, in den oberen Schichten der Hirnrinde. Die atrophischen Ganglienzellen in der Kompressionszone zeigten nicht selten sehr intensiv sich färbende zugehörige Achsencylinder. Einmal wurde eine zweikernige Ganglienzelle beobachtet (Taf. IV Fig. 25a).

An den Gliazellen (Taf. IV Fig. 22a, b, c, d, g, m) ließen sich, wie schon oben kurz erwähnt, eine sehr bedeutende Vergrößerung und eine Vermehrung konstatieren im Bereich der primär leicht beschädigten Hirnpartieen, insbesondere in der Umgebung der unteren Fläche des Fremdkörpers, wo sich bisher jedesmal die Überreste einer Blutung bzw. geringen Erweichung vorfanden. Nach Verlauf von 3 Wochen ist allerdings von einer eigentlichen Erweichung nichts mehr zu sehen: nur die Zellenanhäufung, die Anwesenheit von Blutpigment, das Fehlen der Markscheiden und der Achsencylinder zeigen an, daß eine bedeutendere Läsion an den betreffenden Stellen stattgefunden hatte. An Stelle der Läsion findet man jetzt außer angesammelten Wanderzellen (s. o.) ein dichtes unregelmäßiges Gewirr von Gliafasern, die als Fortsätze von kleineren und größeren, zum Teil mächtig großen Gliazellen sich innig miteinander verfilzen. Die Gliazellen sind dabei manchmal fast so groß wie Ganglienzellen, haben ein reichliches vielgestaltiges Protoplasma, welches viele zum Teil sehr starke und lange Fortsätze entsendet, und in welchem man einen oder zwei bis drei Kerne vorfindet. Die Kerne sind groß, chromatinarm, also blaß gefärbt, bläschenförmig, oval oder verschieden gestaltet und haben manchmal ein sehr deutliches Kernkörperchen. Dadurch bekommen diese hypertrophischen Gliazellen eine gewisse Ähnlichkeit mit Ganglienzellen. Es wird alsbald zu schildern sein, wie derartige Zellen ihre Fortsätze auch in die Poren des Fremdkörpers hinein entsenden. Mitosen gelang es uns in diesen vergrößerten fortsatzreichen Gliazellen nicht nachzuweisen. Eine geringe Vermehrung von Gliazellen (Auftreten von Spinnenzellen) findet sich auch in den obersten Schichten der Hirnrinde, da wo diese an das den Fremdkörper umhüllende Bindegewebe angrenzt. Diese Vermehrung von Gliazellen ist aber nicht so bedeutend, wie in den früheren Fällen, in welchen eine ausgedehntere Pianarbe vorhanden war (s. o.).

Die Poren enthalten teils nur fibrilläres, fertiges Bindegewebe, teils zellreiches junges fibroblastisches Gewebe, in welchem man auch noch Wanderzellen (Polyblasten), sowie einige Körnchenzellen, antrifft. Manchmal schließt sich Bindegewebe distal an Gliagewebe an, welches nur in die Mündung der Pore hineinragt. Dann ist entweder die Grenze zwischen Glia und Bindegewebe schon definitiv hergestellt, also durchaus scharf und durch fertiges Bindegewebe markiert, oder es findet sich noch eine zellreiche Übergangszone zwischen Glia- und Bindegewebe, oft mit degenerativen Erscheinungen an der Glia und mit Substitution der letzteren durch junges Bindegewebe. Andere Poren enthalten fast ausschließlich Gliagewebe mit einigen feinen Gefäßen. Hierbei ist ein Befund von großem Interesse: In eine perforierende Pore war von beiden Seiten her Gliagewebe eingedrungen; dieses Gliagewebe zeigte, je tiefer man es in das Innere der Pore verfolgte, desto deutlicher eine parallelstreifige Struktur, und es fanden sich hier neben feineren auch auffallend starke Gliafasern. Die sehr reichlich vorhandenen, also offenbar vermehrten Gliazellen zeigten große bläschenförmige Kerne und hatten in der Tiefe der Pore deutlich die Gestalt von langgestreckten, mächtige Ausläufer bildenden Spinnenzellen. Da, wo nun die von beiden Seiten her einstrahlenden Gliamassen sich im Innern des Fremdkörpers trafen, sah man eine innige Verfilzung der von beiden Seiten gelieferten Gliafasern. Ich will noch bemerken, daß auch an den äußeren Mündungen dieser Pore die Gliazellen stark vermehrt waren und ihre langen Fortsätze in die Pore hinein entsandten. In diese Pore waren auch Nervenfasern mit den Gliafasern eingewachsen. Auch einige Ganglienzellen lagen im Bereich der Porenmündung, und man sah von ihnen Fortsätze ausgehen, welche in die Pore hineinzogen. Immerhin reichte die Glia tiefer in die Pore hinein als die Nervenfasern.

Die Markscheiden- und Achsencylinderfärbung ergibt die schon erwähnte geringe Degeneration der Nervenfasern in der nächsten Umgebung des Fremdkörpers im Bereich der Kompressionszone; ferner den reichlicheren Schwund von Nervenfasern im Bereich der zelligen Herde. Bei den letzteren fiel es aber auf, daß von vielen Seiten her, zusammen mit den Fortsätzen der Gliazellen (s. o.), völlig erhaltene, markhaltige Nervenfasern gegen die Zellenansammlung herantraten, Nervenfasern, die zum Teil zwischen die Zellen hinein reichten und an ihren Enden kolbige Auftreibungen zeigten. Auch schienen nackte Achsencylinder noch tiefer zwischen die Zellen hinein zu reichen.

Viel sicherer war das Auswachsen der Nervenfasern zu erweisen durch die Befunde in den Poren. Viele markhaltige Nervenfasern zeigen zwar in den proximalen Teilen der betreffenden Poren Zerfallserscheinungen. Um so auffallender aber ist es, daß einige Fasern wohlerhalten sind und sich über die Zerfallszone hinaus tiefer in die Pore, in das hier befindliche Gliagewebe hinein, erstrecken. Die vorhin beschriebene perforierende, von Glia besetzte Pore (Taf. II Fig. 12) enthielt reichlich solche Nervenfasern; hier sah man auch ganz distal im Gliagewebe (a) eine Nervenfaser mit gabeliger Teilung (b).

Nicht häufig gelang es, die in den Poren befindlichen Nervenfasern in Zusammenhang mit den außerhalb der Pore befindlichen Ganglienzellen zu sehen. Mehrmals glückte es aber doch, im Bereich der Porenmündung eine oder die andere Ganglienzelle zu sehen, deren Achsencylinderfortsatz in die Pore hineinzog. In einigen sehr weiten Poren sahen wir ziemlich weit distal innerhalb des Gliagewebes einige Ganglienzellen; diese waren beträchtlich

kleiner, als die außerhalb gelegenen. Ich vermute, daß es sich um primär passiv verlagerte und dadurch nur wenig geschädigte Ganglienzellen handelt, die sich später wieder erholt haben. Auch muß man daran denken, daß durch das in die Poren hinein gerichtete Gliawachstum Ganglienzellen verlagert und allmählich tiefer in die Pore verschoben werden können.

Die Nervenfasern reichten in den Poren nur soweit als das Gliagewebe reichte; in das Bindegewebe hinein waren sie niemals zu verfolgen. Höchstens traf man sie noch in jenen Grenzzonen an, wo Glia- und Bindegewebe in den Poren noch um den Raum kämpften, wo also das Bindegewebe noch zelligen Charakter hatte.

7. Kaninchen VII. 17. V. bis 16. VI. = 4 Wochen (Taf. II Fig. 14). Der Wundverlauf war durch geringe Nahteiterung etwas gestört. Der ehemalige Knochendefekt ist von der Schädeloberfläche her kaum noch bemerkbar; auch von der Innenfläche her sieht man das ursprüngliche Niveau wieder hergestellt; der Schnitt in der Dura ist nicht mehr zu erkennen. Geringfügige Adhäsionen bestehen zwischen Dura und Pia an der Operationsstelle. Das unterste Ende des Celloidinstückchens ist nahe an den Hirnventrikel herangeschoben. Es ist durch eine dünne Schicht faserigen Gewebes von dem angrenzenden Hirngewebe abgeschlossen. An der Unterfläche des Fremdkörpers finden sich wieder Zellen angehäuft, jedoch beträchtlich weniger als in den früheren Fällen; auch Blutpigment führende Zellen sind hier zu finden. Die angesammelten Zellen gehören größtenteils dem Typus der Polyblasten an. Jedoch ist auch eine Vermehrung der Gliazellen im Bereich der zellreichen Herde nicht zu verkennen. Die Gliazellen zeigen die charakteristische Gestalt, welche früher genauer beschrieben wurde; besonders reichlich sind die großen sogenannten Langstrahler vorhanden. Die Gliavermehrung verliert sich am Fuße des Fremdkörpers auffallend weit in die Umgebung. Im Bereiche der Zellenansammlung ist sie am stärksten, und es findet sich zwischen den reichlichen Gliazellen bereits ein dichter wirrer Faserfilz.

Das Celloidinstückchen ist, wie gesagt, von einer dünnen Faserlage umhüllt; nur an der Oberfläche und Unterfläche ist das einkapselnde Bindegewebe ein wenig stärker. An vielen Stellen, besonders an den Seitenflächen des Fremdkörpers, ist nach außen von dieser Umhüllungsschicht nicht die geringste reaktive Veränderung im Hirngewebe zu bemerken. Da und dort ist aber eine geringe Vermehrung der Gliakerne deutlich, und an Flachschnitten durch die nächste Umgebung des Fremdkörpers sieht man sehr deutlich einige Spinnenzellen. Die Pianarbe hat, weil der Fremdkörper ziemlich tief in die Hirnmasse eingeschoben worden war, eine trichterförmige Gestalt; die Spitze des Trichters ist gegen die Oberfläche des Fremdkörpers gerichtet; hier steht das gewucherte piale Gewebe mit dem den Fremdkörper umhüllenden Bindegewebe in kontinuierlichem Zusammenhang. Die piale Narbe ist ein lockeres fibrilläres Gewebe, welches nur wenig Wanderzellen einschließt; es enthält auch einige Fettkörnchenzellen und Blutpigment führende Zellen. Gegen die anschließenden oberen Hirnrindenpartieen hat sich die Pianarbe bereits völlig deutlich abgesetzt. In den ersteren findet man Spinnenzellen, welche besonders reichlich in der dicht an das Bindegewebe angrenzenden Glia sind.

Mitosen sind nur außerordentlich selten in Bindegewebszellen zu finden.

An Ganglienzellen findet man nur degenerative Zustände, genau so wie in Fall X.

Die Vermehrung der Glia ist außerordentlich deutlich, besonders am Fuß des Fremdkörpers; auch dafür gelten die für den Fall X gemachten Angaben. Die primären kleinen Erweichungsstellen sind durch ein neugebildetes, dicht gewirktes Gliagewebe zum Teil völlig substituiert; in letzterem findet sich noch die letzte Schar der (früher viel reichlicher vorhanden gewesenen) Wanderzellen (Polyblasten). Wiederum fallen die oft sehr starken, langen Gliazellenfortsätze auf, die zu Täuschungen Veranlassung geben können, weil sie Achsencylindern sehr ähnlich sind.

In den Poren fand sich entweder nur Bindegewebe, zellarmes und zellreiches, letzteres zum Teil noch Fettkörnchen enthaltend; oder es war in der Porenmündung Gliagewebe vorhanden, welches weiter gegen das Innere der Pore, oft kappenförmig, durch Bindegewebe abgeschlossen wurde. Nur wenige Poren enthielten Gliagewebe, welches tiefer distalwärts in die Poren eingedrungen war; dann zeigten sich die Gliazellen innerhalb der Pore deutlich vermehrt; sowohl an der Mündung, als im Innern der Pore fanden sich große Langstrahler, deren zum Teil sehr starke, lange Fortsätze parallel gerichtet waren und in die Tiefe der Pore hineinzogen.

Manche Poren zeigten ein außerordentlich mächtiges, parallelstreifiges Gliagewebe, und gerade hier lag die Verwechslung der langen Gliafasern mit Achsencylindern sehr nahe. Es waren übrigens neben den Gliafasern auch reichlich Achsencylinder in den Poren vorhanden (Taf. II Fig. 14). Die Glia reichte aber in der Regel tiefer in das Poreninnere hinein.

Markhaltige Nervenfasern waren nur an der Porenmündung erhalten nachzuweisen: die weiter im Innern befindlichen waren alle, bis auf einige wenige, die dann auch tiefer hineinzogen, degeneriert. Poren, welche nur Gliagewebe enthielten, waren nicht vorhanden; stets grenzte auch an die tiefer in die Pore eingedrungene Glia schließlich doch Bindegewebe an. Hier und da war auch das Gliagewebe gegen die Wand der Poren durch langgestreckte, schmale, vielkernige Protoplasmabänder abgeschlossen. Poren mit bindegewebigem Inhalt zeigten überhaupt keine erhaltenen Nervenfasern, sondern nur geringe Zerfallsprodukte von solchen.

Im übrigen zeigt die Markscheiden- und Gliafärbung wieder die Anwesenheit der nun öfter beschriebenen geringen regionären Degenerationszone und den Schwund der Nervenfasern im Bereich der Zellansammlungen. Gerade bei den letzteren fällt aber wieder die schon sub X hervorgehobene Tatsache auf, daß schön erhaltene markhaltige Nervenfasern von vielen Seiten her gegen den zellreichen Herd heranziehen und sich mit ihren Enden zwischen den Zellen verlieren. Das sind wahrscheinlich auswachsende Fasern, die noch mit ihren Zentren zusammenhängen. Die geringe absteigende Degeneration einiger Rindenfasern war, wie im Fall X, deutlich zu verfolgen.

Am Ependymepithel fanden sich nicht die geringsten Veränderungen; Mitosen waren hier ebensowenig wie in Ganglienzellen zu finden.

Einer auffallenden Tatsache sei noch gedacht. Während in allen früheren Fällen in den oberen Schichten der Hirnrinde, die an die Pianarbe angrenzen, die markhaltigen Nervenfasern geschwunden waren, und sich nur die Glia erhalten und zum Teil vermehrt hatte, fanden wir nach 4 Wochen in der fraglichen Zone wieder ziemlich reichlich sehr feine markhaltige Nervenfasern, und zwar ganz dicht an das neugebildete piale Bindegewebe heranreichend. Hier und da sah ich auch feine markhaltige Nervenfasern, die in transversaler oder schräger Richtung durch die Hirnrinde zogen, bis dicht zur Pianarbe heranreichen und dann in einem Bogen sich wieder zurückwenden. Überhaupt zeigten die feinen Nervenfasern in der fraglichen Zone einen sehr un-

regelmäßigen Verlauf. Es ist wahrscheinlich, daß es sich auch hier um eine Neubildung von Nervenfasern handelt.

8. Kaninchen XIII. 25. V. 03 bis 30. VI. 03 = 5 Wochen (Taf. I Fig. 4, Taf. III Fig. 15a und b, Taf. IV Fig. 23, 24, 25b).

Der Knochendefekt war vom Periost her fast vollständig knöchern geheilt, während an der Schädelinnenfläche noch eine muldenförmige Vertiefung im Knochen bestand, in welche sich die Dura fortzusetzen schien. In dieser Mulde fand sich ein kleines, offenbar bei der Einführung abgebrochenes Stückchen des Fremdkörpers. Adhäsionen zwischen Pia und Dura an der Operationsstelle waren gering.

Im Bereich der Unterfläche des Fremdkörpers, der in diesem Falle etwas größer war, als bei den anderen Versuchen, sieht man wieder eine ziemlich reichliche Zellenansammlung, in deren Bereich das Hirngewebe eine lockere Beschaffenheit aufweist. Ein Netz von Gliafasern durchzieht die Zellmasse, in deren Umgebung äußerst reichliche, dichte, faserige Glia zu bemerken ist. Die im Bereich dieser Stelle vorhandenen Zellen sind verschieden große leukocytoide und lymphocytoide Elemente (Polyblasten), unter welchen man Fettkörnchen- und Blutpigment führende Zellen trifft. Mitosen sind in diesen Zellen überaus selten zu finden. Die Gefäße treten in dem genannten Bezirke deutlich hervor, sind mit Blut gefüllt, und ihre Wandungen sind kernreich. Fibroblastische Zellen sind nur wenige vorhanden. Eine Vergrößerung und Vermehrung der Gliazellen fällt im Bereich der ganzen Zellansammlung auf den ersten Blick auf; viele Gliazellen zeigen große, helle, bläschenförmige (hypertrophische) Kerne (s. u.). In der weiteren Umgebung dieser Zellanhäufung sieht man auch die perivaskulären Gliakerne vermehrt; ferner finden sich auch ziemlich reichlich die früher beschriebenen chromatinarmen, verschieden großen, manchmal förmlich riesenhaften, ovalen und eingekerbten blassen Kerne, die Adventitialzellen bzw. wandernden Polyblasten angehören. Während also am Fuße des Fremdkörpers, wie in allen Fällen, die primäre Schädigung des Hirngewebes eine stärkere war, und die darauf folgende Reaktion noch nicht beendet ist, sieht man im Bereich des übrigen Teils des Celloidinstückchens nur sehr geringe Veränderungen im Hirngewebe. Besonders an den Seitenflächen des Fremdkörpers ist fast durchweg die Grenze gegen das Hirngewebe sehr scharf; es hat sich hier eine bei schwächerer Vergrößerung leicht zu übersehende Schicht fibrillären Bindegewebes als Abschluß gegen das Hirngewebe gebildet. Eine Kompression des Hirngewebes von sehr geringer Ausdehnung ist fast das einzige, was man an solchen Stellen von Veränderungen im Nervengewebe sieht (vgl. Taf. I Fig. 4).

Gerade in dieser Kompressionszone fällt es aber auf, daß die in früheren Stadien vorhandenen atrophischen und degenerativen Zustände an Ganglienzellen und anderen Zellen (s. früher) fast völlig verschwunden sind; es finden sich jetzt viel Ganglienzellen, an denen zwar noch deutlich die Wirkung einer seitlichen Zusammenpressung zu bemerken ist, indem die Zellen eine langgestreckte Form darbieten und relativ wenig Protoplasma besitzen; jedoch sind die Kerne von völlig normalem Aussehen (Taf. IV Fig. 23). Auch an Gliazellen sah man innerhalb der Kompressionszone etwas Ähnliches; man sah hier schmale, lange, dünnleibige gliöse Elemente, deren oft sehr lange Fortsätze vorwiegend von den Polen der langgestreckten Zelle ausgingen. Es war schon davon die Rede, daß man diese Erscheinungen kaum anders als im Sinne einer allmählichen Erholung des früher stärker durch Druck geschädigten Hirngewebes auffassen kann. Es ist durchaus denkbar, daß sich dieses

Gewebe eine zeitlang in einer vita minor befand, so lange, bis die veränderten Druckverhältnisse sich wieder auszugleichen begannen.

Die Pianarbe (Fig. 4 b) ist nicht sehr ausgedehnt, weil der Fremdkörper dicht unterhalb der Pia liegt. Das neugebildete piale Bindegewebe ist zartmaschig, reich an fibroblastischen Zellen und enthält nur sehr wenig lymphocytenartige Wanderzellen. Die Grenze der Pianarbe gegen die Hirnrinde ist ziemlich scharf; in letzterer finden sich reichlich Spinnenzellen (s. u.); auch die faserige Glia ist hier vermehrt.

Wir sehen zunächst von den Poren ab, welche zellreiches oder fertiges fibrilläres Bindegewebe enthalten (Fig. 4 e u. k), und berücksichtigen vorerst die wenigen mit Nervengewebe erfüllten Poren. Einige Poren enthalten Gliagewebe (Fig. 4 g u. h) mit beträchtlich vermehrten und vergrößerten Kernen; hier und da beobachtet man eine völlig perforierende Pore größeren Kalibers, die fast ausschließlich von Gliagewebe ausgefüllt ist. An der Wand solcher Poren findet sich häufig eine abschließende Schicht von bindegewebigen Zellen, bzw. von Fasergewebe bindegewebiger Natur; es kann aber auch die neugebildete Glia direkt an das Celloidin angrenzen. Die Glia hat in den Poren ein sehr dichtes und parallel streifiges Gefüge und weist zahlreiche Spinnenzellen auf. Neben den reichlichen Gliazellenfortsätzen sieht man auch viel Achsencylinder, die mit den Gliafasern parallel ziehen (s. u.).

Einige Poren, die von Gliagewebe besetzt sind, enthalten auch wohlerhaltene Ganglienzellen, und zwar nicht nur im Bereich der Porenmündung, wo sie oft ziemlich reichlich und gruppenweise angehäuft sind, sondern auch etwas tiefer distalwärts in der Pore. An diesen Ganglienzellen, besonders in den gruppenförmigen Anhäufungen, fällt die verschiedene Größe des Kernes und des Protoplasmas auf (Taf. IV Fig. 24). Ganz selten ist eine zweikernige Ganglienzelle zu sehen (Taf. IV Fig. 25 b); relativ häufig finden sich aber Nervenzellen mit 2 großen deutlichen Kernkörperchen. Da sich keine Mitosen in den verschieden gestalteten Ganglienzellen finden, ist die Annahme einer Neubildung wohl ausgeschlossen. Die etwas tiefer in den Poren liegenden Ganglienzellen sind wohl sicher als durch das Gliawachstum verlagerte Elemente anzusehen (s. o.). Man findet sie nur in Poren größeren Kalibers. In sehr engen Poren findet man in der Regel Reste degenerierter Glia, welche von Bindegewebe substituiert wird. Jedoch fanden wir wohlerhaltene Glia- und Spinnenzellen auch in sehr feinen Poren vor.

Einige Poren waren spaltförmig fein (s. früher); in diesen fand man meist nur bindegewebige Einwüchse, stellenweise auch die früher beschriebenen vielkernigen Zellen, die sich als schmale und oft sehr lange, weithin zu verfolgende protoplasmatische Gebilde in den Spalten nachweisen ließen.

Ferner fand sich in manchen Poren die früher schon mehrfach beschriebene homogene Masse, welche auch das angrenzende Celloidin infiltriert hatte (vgl. Fig. 4). Reichliche Polyblasten drangen in die homogene Masse vor, die überall da zu finden war, wo weder Bindegewebe noch Gliagewebe die Poren ausfüllte.

Die Poren, welche mesodermales Bindegewebe enthielten, boten nichts Bemerkenswertes. Viele völlig perforierende Poren waren vorhanden, die ausschließlich von Bindegewebe ausgefüllt waren. Dieses Bindegewebe enthielt oft viele Gefäße, in welchen adventitielle Wucherungen zu beobachten waren; die Wucherungsprodukte waren Zellen vom Typus der Maximowschen Polyblasten. Reste zerfallener Hirnsubstanz in Gestalt von Myelinfiguren, Körnchenzellen etc., waren in den Poren, welche Bindegewebe enthielten, nur wenig nachzuweisen. Diejenigen Poren, welche solche Reste

enthielten (Fig. 4f), waren von reichlicheren Zellen besetzt (Fibroblasten und Polyblasten, hier und da auch einige polynukleäre Leukocyten); die Umwandlung der Polyblasten zu Körnchenzellen war in solchen Poren sehr deutlich an vielen Übergangsbildern zu verfolgen. Riesenzellenartige Bildungen traf man ziemlich reichlich innerhalb der Poren; sie lagen flach gestreckt an der Wand der Poren, oder schlossen sich an das in den Poren neugebildete Bindegewebe derart an, daß sie es gegen das Lumen der Pore distalwärts abschlossen, während ihre Leiber sich auf oft sehr großen Strecken hin weiter in die Porenlichtung vorausschoben.

Ganglienzellendegenerationen fanden sich ziemlich verbreitet in der Hirnrinde, besonders in den an die Pianarbe bzw. an den Fremdkörper angrenzenden oberen Rindenschichten. Auch die früher beschriebenen Neuronophagen waren hier wieder reichlich im Bereich degenerierter Ganglienzellen zu sehen. Auffallend ist das Auftreten von Ganglienzellen in der nächsten Nähe des Fremdkörpers, besonders an den Porenmündungen, von Ganglienzellen, welche bezüglich der Größe des Kernes und der Gestalt und des Umfangs des Protoplasmas die größten Verschiedenheiten aufweisen; diese Ganglienzellen liegen oft in Gruppen zusammen, wobei die einzelnen Elemente der Gruppe eben durch ihre ganz verschiedene Größe und Gestalt auffallen. Mit einer Neubildung von Nervenzellen hat man es wohl nicht zu tun, da niemals Mitosen beobachtet werden konnten. Da solche Nervenzellen auch in den Poren selbst (s. o.) gefunden wurden, muß man daran denken, daß sie bei der Einführung des Fremdkörpers in die Poren verlagert wurden; die Zusammenhäufung der fraglichen Zellen an den Porenmündungen würde sich aus einer solchen Verschiebung erklären. Man müßte dann annehmen, daß sich die durch die Verlagerung geschädigten Zellen zum Teil wieder erholen können. Auch an sekundäre Verschiebungen der in den Porenmündungen liegenden Ganglienzellen durch das in die Poren hinein wachsende Gliagewebe muß man denken.

Über das Aussehen der in der Kompressionszone liegenden Ganglienzellen (s. oben).

Gliafärbungen zeigen das reichliche Auftreten von Spinnenzellen in den oberen Schichten der Hirnrinde; je näher der Pianarbe, desto reichlicher treten diese Zellen auf, und desto mehr treten ihre Fortsätze zu einem dichten Faserwerk zusammen. Sehr stark vermehrt sind die Zellen und Fasern der Glia im Bereich der Unterfläche des Fremdkörpers, da, wo die schon beschriebene Zellansammlung sich findet. Hier treten reichlich kleinere und größere Astrocyten auf, deren Fortsätze oft weithin verfolgt werden können. In der Umgebung der Zellenansammlung bilden die Fortsätze der Astrocyten ein unregelmäßiges dichtes Gewirr, von welchem aus reichlich Fasern auch zwischen die angesammelten Zellen hineinziehen und für diese ein Gerüst abgeben; es hat also bereits eine weitgehende gliöse Narbenbildung an solchen Stellen stattgefunden. Besonders schön ist die Glianeubildung im Bereich der Poren zu studieren. Während außerhalb der Poren die Glia der Hirnrinde normales Aussehen hat, zartfaserig körnig und netzförmig, dabei sehr gleichmäßig gefügt erscheint, sieht man in den Poren unter Auftreten reichlicher großer Spinnenzellen eine sehr dichte, parallelfaserige, und durch Fibrillen verschiedensten, zum Teil sehr starken Kalibers ausgezeichnete Glia auftreten. Mitosen fand ich in den eigentlichen Spinnenzellen allerdings nicht. Poren, welche nur in ihren Anfangsteilen neugebildete Glia, weiterhinein aber Bindegewebe enthielten, zeigten an der Grenze gegen das Bindegewebe besonders reichliche Spinnenzellen und dicht faserige Glia.

Achsencylinder ließen sich ebenfalls von der Porenmündung aus, wo man sie gelegentlich, wenn auch selten, mit Ganglienzellen in Zusammenhang traf, in die Poren hinein verfolgen; sie zogen den reichlichen Gliafasern parallel, und konnten bis an die distalsten Partieen des Gliagewebes in den Poren verfolgt werden. Folgte dann auf das Gliagewebe junges zellreiches Bindegewebe, so sah man mit den Gliafasern auch die Achsencylinder bis in letzteres vordringen. Auch in ganz feinen Poren fanden wir mit Gliafasern vergesellschaftete Achsencylinder; bei der Feinheit dieser Poren kann dieser Befund — von anderen Gründen ganz abzusehen — nur durch ein Einwachsen von Nervenfasern nicht durch ein passives Hineingepreßtwerden erklärt werden.

Die Markscheidenfärbung ergab in der nächsten Nähe des Fremdkörpers geringfügige Degenerationserscheinungen an den markhaltigen Nervenfasern, bzw. es fanden sich die Überreste zugrunde gegangener Fasern. Auch weiter vom Fremdkörper entfernt traf man unter wohlerhaltenen Fasern varicöse und degenerierte; wir haben diese Erscheinung als sekundäre Degeneration gedeutet (s. früher). Im ganzen ist die Degenerationszone um den Fremdkörper viel weniger ausgedehnt, wie früher, und man findet schon dicht neben dem Fremdkörper unter zerfallenen Fasern völlig intakte vor.. Im Bereich der Zellenansammlungen bzw. der gliösen Narbenbildung fehlt die Markscheidenfärbung; in der Umgebung sieht man noch einige variköse Fasern, sowie Myelinreste. Die Poren zeigten relativ wenig erhaltene Markfasern. Meist findet man nur im Anfangsteil der Poren ziemlich reichlich wohlerhaltene Fasern, die aber weiter nach innen zum größten Teil degeneriert sind. Der immerhin reichliche Befund von Achsencylindern in größerer Tiefe der Poren steht im Gegensatz zu der spärlichen Anwesenheit von markhaltigen Fasern; auch hatten wir in früheren Fällen schon reichlicher und tiefer in den Poren markhaltige Nervenfasern gefunden. Es erklärt sich das aber vielleicht daraus, daß ein Teil der neugebildeten Fasern unter der stärkeren Vermehrung der Glia in den Poren wieder sekundär zugrunde gegangen ist. Andrerseits muß man berücksichtigen, daß in der Hirnrinde überhaupt viel marklose Fasern vorhanden sind, so daß Poren, welche in der Hirnrinde liegen — und das gilt für alle bisher beschriebene Fälle — im allgemeinen weniger markhaltige Nervenfasern aufweisen, als solche, die in der Marksubstanz liegen. Im übrigen sahen wir sehr häufig in den Poren Nervenfasern, deren Myelinmantel eine Strecke weit wohlerhalten war; dann fehlte eine Markscheide, aber man sah den Achsencylinder wohlerhalten tiefer in die Poren hineinziehen. Hierbei kann man ebenso wohl annehmen, die Markscheide sei durch Gliawucherung zugrunde gegangen, als sie sei überhaupt noch nicht gebildet gewesen. Daß aber sicher eine Neubildung von Nervenfasern vorhanden war, das beweisen die Befunde von Nervenfasern in sehr feinen Poren (Fig. 15 a bei M), von markhaltigen Nervenfasern, die sich durch große Feinheit im Kaliber und durch völlige Intaktheit auszeichneten. Derartige Fasern können (besonders in so feinen Poren) nur sekundär eingewachsen sein. Es finden sich ihrer denn auch meist nur wenige, mitten zwischen spärlichen Myelinresten. Sehr interessant ist auch folgender Befund, der ebenfalls eine Neubildung von Nervenfasern sicher beweist: In einer Pore mit weiter Mündung (M) waren innerhalb von neugebildeter Glia reichlich wohlerhaltene Nervenfasern zu verfolgen, die tief in die Pore hineinzogen (Taf. III Fig. 15 b). An einer Stelle (E) wird die Pore ziemlich unvermittelt sehr enge, und man sieht nun, wie einige markhaltige Fasern, sehr zusammengedrängt, aber wohlerhalten, durch die kleine Öffnung hindurchtreten

und dann in dem wieder weiter gewordenen Lumen der Pore noch eine Strecke fort ziehen.

9. Kaninchen II. 8. V. 03 bis 20. VI. 03 = 6 Wochen (Taf. III Fig. 16, 17, 18, Taf. IV Fig. 22 o, p, q). Knochendefekt von oben her häutig geschlossen; von der inneren Fläche des Schädeldaches her ist eine seichte muldenförmige Vertiefung im Knochen zu sehen, in welche hinein das Hirn sich ausgebuchtet hat. Verwachsungen zwischen Pia und Dura an der Operationszelle ziemlich reichlich, jedoch nur durch zarte Stränge gebildet. Nach Lösung der Verwachsungen erscheint der muldenförmige Defekt am Knochen von einem weißlich glänzenden Gewebe überzogen, welches eine duraähnliche Beschaffenheit zeigt. Einheilung des Fremdkörpers tadellos.

Das Celloidinstückchen reicht mit seinem untersten Ende bis an das Ependym des Ventrikels heran. Das oberste Ende liegt ziemlich tief in der Hirnrinde. Die Pianarbe ist nicht umfangreich und von trichterförmiger Gestalt; von der Spitze des Trichters zieht ein schmaler Streifen dichten, faserigen Bindegewebes durch die oberen Schichten der Hirnrinde hinab bis auf die Oberfläche des Fremdkörpers. In diesem Bindegewebsstreifen (der offenbar ein geschrumpftes Narbengewebe darstellt) findet man einige mit Blutpigment beladene Zellen. In der Pianarbe selbst sind ebenfalls solche pigmentierte Zellen, sowie andere Wanderzellen, aber in sehr mäßiger Anzahl, vorhanden. Die Grenze der Pianarbe gegen das Gehirn ist ziemlich scharf, aber nicht an allen Stellen.

Das Celloidinstückchen ist wieder von fibrillärem Bindegewebe umhüllt, welch letzteres stellenweise sehr zart und kaum wahrnehmbar entwickelt ist. In der Umgebung der Seitenflächen des Fremdkörpers ist die Hirnsubstanz wenig verändert. Nur da und dort sieht man die (an das den Fremdkörper umhüllende Bindegewebe) angrenzende Glia verdichtet und deren Kerne vergrößert und vermehrt; es entspricht die stärkere Ausbildung der Glia in der Regel einer etwas reichlicheren Entwicklung des Bindegewebes, welches den Fremdkörper einkapselt, so daß man annehmen darf, daß die primäre Läsion des Nervengewebes an solchen Stellen etwas intensiver war, als an anderen. An vielen Stellen ist von einer Reaktion im angrenzenden Hirngewebe gar nichts zu sehen: keine Gliavermehrung, keine Ansammlung von Wanderzellen u. dgl.

Hier sieht man vielmehr dicht an das zarte umhüllende Bindegewebe normale Glia angrenzen. Im Bereich der Unterfläche des Fremdkörpers sind etwas reichlicher Zellen vorhanden: es sind das zum Teil Wanderzellen vom Typus der Polyblasten, zum Teil aber vermehrte Gliazellen. Die Vermehrung der letzteren läßt sich hier ziemlich weit in die Umgebung des Fremdkörpers verfolgen: und zwar kann man unterscheiden eine gegen den Fremdkörper hin immer mehr zunehmende Vermehrung der „Gliakörner“ in den perivaskulären Kernhaufen, dann aber ein ebenfalls gegen den Fremdkörper hin immer deutlicher erkennbares Auftreten von großen, weit verästelten Spinnenzellen (Taf. IV Fig. 22 o, p, q). In der nächsten Nähe des Fremdkörpers bilden an der in Rede stehenden Stelle die Ausläufer der Spinnenzellen ein überaus unregelmäßiges Netz von Fasern, in welches die Polyblasten, unter welchen auch einige Körnchenzellen sich befinden, eingebettet sind. Fibroblasten sind an diesen Stellen nur wenig vorhanden; man findet nur da und dort einen Fibroblasten im Anschluß an die vorhandenen jungen Gefäße.

An einer anderen Stelle trifft man auf eine umschriebene reichlichere Ansammlung von Körnchenzellen, die wieder in einem dichten Glianetz

liegen, und in deren Umgebung die Neubildung von faseriger Glia und von Spinnenzellen eine ganz außerordentlich lebhafte ist. Überhaupt ist überall, wo die Anwesenheit von Wanderzellen auf eine früher stattgehabte stärkere Läsion des Hirngewebes (geringe Erweichung, Blutung etc.) hindeutet, die Glia nicht nur in der ganzen Umgebung gewuchert, sondern es ist auch der betreffende Herd bereits weitgehend von neugebildeter Glia substituiert.

Die des öfteren bei früheren Fällen erwähnte Kompressionszone war kaum mehr angedeutet. Ob sich die seinerzeit geschädigten Gewebe bzw. Zellen im Laufe der Wundheilung wieder erholt haben, oder ob nach Schwund der degenerierten Teile normales Nervengewebe näher an den Fremdkörper herangerückt ist, das läßt sich freilich nicht sicher entscheiden; vielleicht spielen beide Momente eine Rolle. Jedenfalls tritt in späteren Stadien die „regionäre Degeneration" immer mehr zurück.

Degenerierte Ganglienzellen fanden sich ziemlich zahlreich in den an die Pianarbe angrenzenden Teilen der oberen Hirnrindenschichten. In der Umgebung des Fremdkörpers war die Ganglienzellendegeneration gering; während man in früheren Stadien in der eben erwähnten Kompressionszone reichlich atrophische und degenerierte Ganglienzellen fand, war das diesmal bei weitem weniger deutlich. Im Gegenteil fand man oft dicht neben dem Fremdkörper wohl erhaltene, mit intakten Kernen versehene, wenn auch meist kleine, protoplasmaarme, etwas in die Länge gestreckte Ganglienzellen; das sind wahrscheinlich Zellen, die sich von einer früheren Schädigung (Druckatrophie) wieder erholt hatten. Dasselbe gilt für die Anwesenheit von Ganglienzellen in Poren (s. a. u.). In größeren Poren finden sich Ganglienzellen nicht nur an der Porenmündung, sondern auch tiefer in den proximalen Teilen der Poren vor. Gerade hierbei bemerkte man eine ganz auffallend verschiedene Größe der Ganglienzellen; die Größe des Kerns, die Mächtigkeit und die Gestalt des den Kern umhüllenden Protoplasmas waren größtem Wechsel unterworfen; manchmal fand man sichere Ganglienzellenkerne, an welchen man ein Protoplasma kaum entdecken konnte. Ich bin geneigt, auch hier an eine Erholung von Ganglienzellen zu denken, von Zellen, die beim ursprünglichen Eingepreßtwerden des Nervengewebes in die Pore nur geringen Schaden genommen hatten (s. a. früher).

Ganz ausnahmsweise trafen wir auf zwei Kerne in einer Ganglienzelle; wegen der großen Seltenheit dieses Befundes können wir ihm keinen größeren Wert beilegen.

Sehr auffallend und bedeutend war in diesem Falle die Glianeubildung, insbesondere am Fuße des Fremdkörpers. Ich verweise auf die früheren Schilderungen der großen und kleineren Formen vielstrahliger Gliazellen, und bemerke nur, daß sie in diesem Falle in ganz erheblicher Menge auftraten, und eine, auf den ersten Blick als neugebildete imponierende Glia formierten, eine Glia, welche sich durch den ganz unregelmäßigen Aufbau, durch den exquisit faserigen Charakter, durch die Anwesenheit von Gliafibrillen des verschiedensten Kalibers auszeichnete. Mitosen waren in den zum Teil außerordentlich großen und vielgestalteten Gliazellen nicht zu finden.

Besonders reichlich war das Auftreten von Gliazellen in der dem Ependym des Ventrikels benachbarten Schicht des Hirngewebes. Hier finden sich normalerweise kleine Häufchen von Gliakernen, durch deren Wucherung in unserem Falle Spinnenzellen entstanden. Das Ependym selbst zeigte nur an der Stelle, wo der Fremdkörper dicht an dasselbe heranreichte, eine Veränderung. Die Serienschnitte ließen erkennen, daß beim Einführen des

Fremdkörpers die Decke des Ventrikels an einer umschriebenen Stelle durchstoßen worden war, und daß der Fremdkörper auch die direkt gegenüberliegende Wand des Ventrikels verletzt hatte. An diesen ganz umschriebenen Stellen nun war das Ependymepithel ein wenig vermehrt, und es fehlte die scharfe Abgrenzung des Epithels gegen das darunter liegende Gliagewebe; die subependymäre faserige Glia war hier deutlich vermehrt. Da es aber nicht mit aller Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, daß eine Täuschung durch nicht völlig senkrechte Schnitte vorlag, so wollen wir auf diesen Befund nicht viel Wert legen. Jedenfalls war es auffallend, daß das Ependymepithel überall normal, als eine einfache Lage palisadenartig angeordneter Zellen, erschien, nur nicht an der Stelle, wo der Fremdkörper das Epithel berührt bzw. verletzt hatte. Hier fehlte der regelmäßige epitheliale Saum, und es war die Grenze zwischen Epithel und Glia durchaus verwischt. Dasselbe fand man an der direkt gegenüberliegenden Wand des Ventrikels. Mitosen in Ependymzellen waren nicht zu finden.

Vergessen soll nicht werden, daß sich wieder in der Nähe der Pianarbe in der angrenzenden oberen Hirnrindenschicht große Spinnenzellen nachweisen ließen. Sie waren aber nicht eben zahlreich.

Was nun den Inhalt der Poren anlangt, so enthielt eine große Reihe derselben wiederum nur Bindegewebe bzw. fibroblastisches Gewebe. Von diesen soll nicht weiter die Rede sein. Sehr selten fanden sich die früher beschriebenen riesenzellenartigen Gebilde in den Poren vor. Die Poren, welche wenigstens in ihren Anfangsteilen Gliagewebe enthielten, zeigten ebenso wie diejenigen, welche fast ausschließlich von Gliagewebe erfüllt waren (Taf. III Fig. 16), eine bedeutende Vermehrung der Gliazellen und Gliafasern unter Auftreten überaus reichlicher, oft mächtig großer Langstrahler. Oft sah man an der Porenmündung große Mengen solcher reich verzweigter Gliazellen, die ihre zum Teil sehr dicken und langen, geraden Fortsätze in paralleler Richtung in das Innere der Pore entsandten. Auch tiefer in der Pore fand man reichlich diese Langstrahler. Durch die parallele Anordnung der Gliafasern, welche zum Teil ein sehr verschiedenes Kaliber aufwiesen, und ferner durch die überaus reichliche Faserbildung überhaupt, erhielt die in den Poren befindliche Glia ein ganz charakteristisches Aussehen und unterschied sich von der übrigen normalen oder gewucherten Glia außerhalb des Fremdkörpers in eklatanter Weise. Auch zwischen der in den ersten Stadien passiv eingepreßten Glia (s. o.) und der nach 6 Wochen in den Poren vorgefundenen besteht ein ganz bedeutender Unterschied. Während die passiv eingepreßte Glia netzförmig erschien, körnig-faserig, der normalen Glia ähnlich, und während sie vielfach, besonders in den tieferen Abschnitten der Poren, in Zerfall angetroffen wurde und endlich von Spinnenzellen nichts erkennen ließ, traten in den späteren Stadien immer mehr Spinnenzellen auf, und der faserige Charakter der Glia wurde immer mehr vorherrschend; mit der Zunahme der Langstrahler wurde auch die Struktur der Glia in den Poren successive eine andere, indem sich die neugebildeten Fasern parallel anordneten und in dichtester Zusammenfügung immer tiefer in die Pore hineinwuchsen. Besonders da, wo keine Bindegewebswucherung sich der Glianeubildung entgegensetzte, konnte allmählich die ganze Pore von dem neugebildeten Gliagewebe durchwachsen werden. Gerade diese parallel-faserige dichte Glia machte es aber außerordentlich schwer, die zugleich vorhandenen reichlichen Achsencylinder (Fig. 16) zu erkennen, zumal die meisten der für unsere Fälle anwendbaren Achsencylinderfärbungen immer auch zugleich die Gliafasern mitfärbten.

Desto klarer war bei Markscheidenfärbung der Sachverhalt zu erkennen. An solchen Präparaten sah man zunächst wieder in der direkten Umgebung des Fremdkörpers einige degenerierte Fasern, jedoch viel weniger, wie in früheren Stadien. Ja, es fiel sogar auf, daß durchaus intakte, sehr feine markhaltige Nervenfasern sich ziemlich reichlich in einer Zone befanden, innerhalb welcher in früheren Stadien keine Markscheiden vorhanden waren: nämlich in der nächsten Umgebung der Pianarbe. An diese stießen direkt wohlerhaltene markhaltige Nervenfasern an. Auch in unmittelbarer Nachbarschaft des den Fremdkörper einhüllenden Bindegewebes fanden sich wohlerhaltene Nervenfasern neben zerfallenen bzw. neben Myelinresten vor. Auch sahen wir hier Nervenfasern, welche nur teilweise eine Markscheide hatten. Ferner fiel auf, daß da, wo im Bereich von noch vorhandenen Zellansammlungen starke Gliavermehrung zu beobachten war, die Nervenfasern zwar fehlten, daß aber rings von der Umgebung her wohlerhaltene Nervenfasern gegen den Ausfallsherd heranzogen und zum Teil mit knopfförmigen und kolbigen Endanschwellungen in denselben hineinragten. Achsencylinder reichten noch etwas tiefer als markhaltige Fasern in jene Herde hinein. Machten es schon diese Befunde wahrscheinlich, daß Fasern neugebildet, oder besser gesagt, von alten Fasern her ausgewachsen waren, so wurde diese Vermutung zur Sicherheit durch den Befund an und in den Poren. Einige Poren, welche viel Gliagewebe enthielten, zeigten an der Porenmündung ganze Büschel von äußerst feinen, sehr stark hin und her geschlängelten Nervenfasern (Taf. III Fig. 18), die schon durch diese Beschaffenheit vor allen anderen auffielen. Diese Büschel zogen nun in die Pore, in das hier befindliche Gliagewebe hinein und lösten sich dann so auf, daß die einzelnen Fasern nach verschiedenen Richtungen hin verliefen und sich dabei vielfach überkreuzten (Taf. III Fig. 17, 18). Weiter nach innen, wo das Gliagewebe infolge der reichlichen Neubildung von Gliafasern immer dichter wurde, sah man an den einstrahlenden Fasern Varikositäten und Zerfallserscheinungen aller Art; der größte Teil der Fasern zeigte in der Tiefe der Pore solche rückläufige Erscheinungen, nur manche Fasern zogen noch tiefer in die Pore bis zur Grenze des Gliagewebes hinein. Vergleicht man diesen Befund mit früheren, so kommt man zu der Meinung, daß die neugebildeten, eingewachsenen Nervenfasern in späteren Stadien durch eine überwuchernde Glia wieder zum Zerfall gebracht werden. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß wir auch Nervenfasern in Zusammenhang mit (an der Porenmündung gelegenen) Ganglienzellen beobachtet haben.

Eine den Fremdkörper perforierende Pore (Taf. III Fig. 16b) von ziemlich bedeutendem Kaliber war von der einen Seite her allein von Gliagewebe durchwachsen. Von der anderen Seite her war etwas Bindegewebe (Fig. 16c) eingewachsen, das aber die Pore nur zum Teil ausfüllte; man sah nun die parallel gerichteten Gliafasern diesem Bindegewebe ausweichen; sie zogen neben demselben weiter fort nach der anderen Seite hinüber und vermischten sich dort mit dem Hirngewebe. In diesem Falle hatte also die in die Pore hinein erfolgende gliöse Neubildung zu einer Wiederherstellung der Kontinuität des Hirngewebes führt. Markhaltige Nervenfasern waren in dieser Pore ebenfalls reichlich von der einen Seite her eingewachsen, jedoch konnten sie nicht bis zur anderen Seite hinüber verfolgt werden, sondern die Markscheiden waren etwa in der Mitte der Pore in der hier immer dichter werdenden Glia untergegangen. Achsencylinder konnten aber viel tiefer in die Poren hinein verfolgt werden. Außer Glia waren in der betreffenden Pore nur Kapillaren und einige Polyblasten vorhanden; ferner waren wenigstens im Anfangsteil der Pore einige Ganglienzellen zu finden.

Diejenigen Poren, welche proximal Gliagewebe, weiter nach innen Bindegewebe enthielten, zeigten entweder die schon früher beschriebenen, fertig gebildeten Bindegewebskappen, oder es war die Grenze zwischen Glia- und Bindegewebe noch nicht ganz scharf. Jedesmal sah man aber die Glia an der Grenze gegen das Bindegewebe stärker faserig werden und einen wirren Faserfilz bilden, in welchem reichlich große Spinnenzellen auftraten. Ist die Grenze zwischen beiden Geweben noch nicht definitiv hergestellt, so sieht man die massenhaften Gliafasern mit den Fasern und Zellen des Bindegewebes sich vermischen und verflechten.

10. Kaninchen IV. 16. V. 03 bis 26. VI. 03 = 6 Wochen (Taf. III Fig. 19 und Taf. IV Fig. 22 e, f, h, i, k, l, n).

Der Knochendefekt war vom Periost her knöchern geschlossen; von innen her fand sich noch ein muldenförmiger Substanzverlust am Knochen und an dieser Stelle waren geringfügige Adhäsionen der Pia zu finden. Die Stelle des Fremdkörpers war an einer umschriebenen grauen Verfärbung zu erkennen. Das tadellos und fest eingeheilte Celloidinstückchen lag diesmal sehr weit nach vorn im Stirnhirn.

Da ich bereits über ein Experiment von 6 wöchentlicher Dauer berichtet habe, sollen in diesem Falle nur die wichtigsten Punkte erwähnt werden. Der Fremdkörper, der diesmal kleiner war, als bei früheren Experimenten, liegt innerhalb des an vielen Stellen völlig zu Ruhe gekommenen Hirngewebes, durch eine schmale Schicht fibrillären Gewebes von der Nervensubstanz getrennt. Da er dicht unter der Pia liegt, ist die Pianarbe diesmal klein; man kann eigentlich nur von einer umschriebenen Verdickung des pialen Gewebes reden. Die Ganglienzellendegeneration in der Hirnrinde bzw. in der Umgebung des Fremdkörpers ist nicht bedeutend. Da und dort sieht man in der Umgebung des Fremdkörpers eine geringe Vermehrung der Zellen, insbesondere der Gliazellen. An einigen Stellen ist diese gliöse Wucherung bedeutend und etwas weiter in die Umgebung verbreitet; hier findet man große Mengen von mächtigen Astrocyten, deren überaus reichliche Fortsätze einen dichten unregelmäßigen Faserfilz bilden. Die Kerne dieser Spinnenzellen sind groß, chromatinarm, bläschenförmig; manchmal fanden sich zwei Kerne in dem reichlich verzweigten Protoplasmaleib vor. Manche der fraglichen Zellen sind so groß, daß sie den Namen „Monstregliazellen" verdienen. Auch in der Hirnrinde, subpial, in der obersten zellarmen Schicht, fanden sich nächst dem Fremdkörper Spinnenzellen ziemlich reichlich vor. In der Marksubstanz, wo am Fuß des Fremdkörpers wieder eine stärkere Zellansammlung sich findet, und wo neben Wanderzellen (auch mit Blutpigment beladenen) auch fibroblastische Elemente gefunden werden, ist das Auftreten von Spinnenzellen besonders reichlich (Taf. III Fig. 19 und Taf. IV Fig. 22 e, f, h, i, k, l, n). Hier sieht man neben großen Langstrahlern auch viele kleinere, sternförmig verästelte Gliazellen. Die großen Formen haben oft auffallend lange Ausläufer. Die faserige Glia war im Bereich der Zellansammlung außerordentlich vermehrt, und es zogen von allen Seiten her Gliafasern gegen den zelligen Herd heran. In dessen nächster Umgebung war das Gliafaserwerk am dichtesten; es erstreckten sich aber auch massenhaft Fasern in den Herd selbst hinein und bildeten hier ein unregelmäßiges Geflecht, in welches die Zellen eingelagert waren. Da die zentralen Teile dieser kernreichen Stelle ziemlich locker gefügt erschienen, durfte man annehmen, daß man es hier mit einer in Heilung begriffenen kleinen Erweichungsstelle zu tun hatte. Durch Vergleich der verschiedenen Fälle ist es mir wahrscheinlich geworden, daß es

nicht die kompleten Erweichungen sind, welche später mit Ausbildung einer bedeutenderen gliösen Narbe heilen, sondern die weniger intensiven (wenn auch räumlich gelegentlich ausgedehnteren) „Auflockerungen" des Gehirns, bei welchen vorwiegend die Nervenfasern und nur ein Teil der Glia zugrunde gehen.

Mitosen wurden in den stark vermehrten Gliazellen nicht gefunden, wenigstens nicht in Spinnenzellen; überhaupt waren Kernteilungsfiguren nur ganz vereinzelt nachzuweisen.

Für das Studium der Poren lag dieser Fall nicht günstig; es waren überhaupt nicht viel Poren zu sehen und diese waren vorwiegend mit Bindegewebe ausgefüllt.

Markscheidenfärbungen zeigten deutlich, wie wenig ausgesprochen die degenerativen Veränderungen im Nervengewebe in der Umgebung des Fremdkörpers waren. Man sah dicht an dem Celloidinstückchen völlig erhaltene markhaltige Nervenfasern, allerdings häufig zwischen einigen zerfallenen. Im Bereich der erwähnten kernreichen und durch starke Gliawucherung ausgezeichneten Stellen fehlten markhaltige Nervenfasern überhaupt.

11. Kaninchen V. 16. V. 03 bis 4. VII. 03 = 7 Wochen (Taf. III Fig. 20, 21).

Der Defekt am Knochen ist vom Periost her nur häutig gedeckt. Von innen her besteht eine muldenförmige Vertiefung am Knochen, an welcher nur ganz leichte Adhäsionen der Pia bestehen. Die Stelle der Verletzung ist an der Hirnoberfläche durch ein graues Fleckchen kenntlich.

Die Oberfläche des Celloidinstückchens liegt wieder dicht unter der Pia, so daß eine eigentliche Pianarbe fehlt, und nur eine geringe bindegewebige Verdickung der Pia besteht; dabei ist das neugebildete piale Gewebe an Fasern reicher, an Zellen ärmer, wie in den früheren Fällen. Die allgemeine Reaktion um den Fremdkörper herum ist äußerst gering; jedoch ist eine mäßige Vermehrung der Gliakerne in der ganzen Umgebung des Celloidinstückchens in diesem Falle deutlicher nachzuweisen als in früheren Fällen. Die Blutgefäße in der Umgebung des Fremdkörpers zeichnen sich da und dort durch reichlichere Adventitialzellen aus, deren große Kerne manchmal auffallen. Das Celloidinstückchen wird von einer (an verschiedenen Stellen verschieden dicken, meist aber nur äußerst schmalen) Schicht von fibrillärem Bindegewebe gegen die Hirnsubstanz abgeschlossen. An diese Schicht grenzt häufig das Nervengewebe in durchaus wohlerhaltenem Zustande an.

Kernteilungsfiguren haben wir in diesem Falle überhaupt vermißt.

Am Fuß des Fremdkörpers war etwas Blutpigment vorhanden; ferner ließ sich hier eine sehr geringe Vermehrung von Zellen nachweisen; diese waren teils Polyblasten, teils fibroblastische Elemente, vor allem aber Gliazellen. Gegen frühere Fälle war aber die Kernansammlung am Fuße des Fremdkörpers bedeutend zurückgegangen; dagegen traf man hier außerordentlich reichliche faserige Glia und Spinnenzellen (s. u.) an.

In den Poren findet sich erstens fibrilläres Bindegewebe mit Gefäßen. Das Bindegewebe schließt da und dort auch noch Körnchenzellen und andere Wanderzellen (Polyblasten) ein. Einige feinere Poren enthalten schöne parallel geordnete Züge großer spindeliger Fibroblasten, die entlang von Kapillaren ziehen. In manchen Poren fanden sich auch wieder die beschriebenen riesenzellenartigen Körper vor. Manche Poren sind von schöner parallelfaseriger Glia ganz ausgefüllt; mit den Gliafasern ziehen reichlich Achsencylinder tief in die Poren hinein (Taf. III Fig. 20). Poren,

welche nur in der proximalen Hälfte Gliagewebe enthalten, weisen in den distalen Abschnitten ihrer Lichtung Bindegewebe auf. Die Grenze zwischen beiden Geweben ist teils scharf, und dann sieht man die Glia gegen das Bindegewebe durch einen wirren, unregelmäßig gebauten Faserfilz abgeschlossen, teils verfilzen sich noch Glia- und Bindegewebsfasern in den Grenzgebieten. Einmal fanden sich zwei vis-à-vis gelegene, in den Fremdkörper hinein führende Poren, die sich ungefähr in der Mitte des Fremdkörpers ineinander öffneten: In diese Poren war fast ausschließlich Gliagewebe eingewachsen, und man sah von beiden Seiten her dichte parallelfaserige Glia einstrahlen, welche auch Achsencylinder enthielt; da wo sich die von den beiden Seiten her kommenden Gliamassen trafen, entstand ein dichtes unregelmäßiges Gewirr von sich verflechtenden Gliafasern mit reichlichen kleineren Spinnenzellen.

Ganglienzellendegenerationen waren wieder, wenn auch gegenüber früheren Fällen geringer, in den oberen Schichten der Hirnrinde zu sehen. In der sonstigen Umgebung des Celloidinstückchens sieht man nur sehr wenig degenerierte Ganglienzellen; es waren im Gegenteil wohlerhaltene Ganglienzellen dicht an der den Fremdkörper umhüllenden Bindegewebsschicht, ferner im Bereich der Porenmündungen und in den proximalen Abschnitten weitkalibriger Poren zu bemerken. Diese Ganglienzellen zeigten allerdings eine auffallend verschiedene Größe des Protoplasmas und der Kerne (s. früher).

Mitosen waren in Ganglienzellen durchaus nicht zu finden.

Die Vermehrung der Glia konnte mit Mallory's Färbung gut verfolgt werden. Es fanden sich in der oberen kernarmen Schicht der Hirnrinde, neben dem Fremdkörper und subpial, große, weit verzweigte Spinnenzellen, mit zum Teil sehr langen und starken Fortsätzen; auch kleinere Exemplare fanden sich und Zwischenformen. Flachschnitte, welche die allernächste Umgebung des Fremdkörpers treffen, zeigen auch tiefer in der Hirnrinde, an einzelnen Stellen, stärkere Vermehrung der Gliafasern und damit eine Verdichtung des Gliafilzes. Die neugebildeten Gliafasern zeigen dabei oft eine den Seitenflächen des Fremdkörpers parallele Anordnung. Die Glia im Bereich der Porenmündung bot morphologisch bedeutende Verschiedenheiten gegenüber der umliegenden normalen Glia dar; es ist nämlich an den Porenöffnungen die faserige Glia stark vermehrt, und es treten hier (in einem ganz unregelmäßigen Gliafaserwerk) reichlich große und kleinere Spinnenzellen auf; die langen, oft sehr starken Fortsätze der größeren Formen ließen sich dann in die Pore tief hinein verfolgen. Innerhalb der Poren richten sich die massenhaften Fortsätze der Gliazellen parallel und bilden eine sehr dichte faserige Masse (Taf. III Fig. 20). Jedoch kommen Langstrahler nicht nur an der Porenmündung vor, sondern im ganzen Bereich der Poren, besonders größerer, sieht man solche Zellen von oft eigentümlich lang gestreckter Gestalt, wobei die Fortsätze hauptsächlich in zwei Richtungen von den Polen der langgestreckten Zellen abgehen.

Wo Glia an Bindegewebe innerhalb der Poren grenzt, da ist jedesmal die Vermehrung der Gliafasern und -zellen besonders deutlich, und es wird, falls bis zur Grenze gegen das Bindegewebe eine parallelfaserige Struktur der Glia bestanden hat, diese Struktur aufgegeben, indem unter Auftreten großer Spinnenzellen ein unregelmäßiges Gewirr entsteht.

Achsencylinderfärbungen zeigen, daß in den Poren, in welchen Glia vorhanden ist, zwischen den parallel gerichteten Gliafasern mehr oder weniger reichlich Achsencylinder vorhanden sind. Sie ziehen mit den Gliafasern oft

tief in die Poren hinein. Manchmal sieht man diese Achsencylinder in Zusammenhang mit Ganglienzellen, die an der Porenmündung liegen. Viele der in den Poren gefundenen Achsencylinder zeichnen sich durch ihre Feinheit aus. Nicht zu vergessen ist auch, daß wir tadellos erhaltene Achsencylinder nicht nur in gröberen Poren, sondern in den Poren allerfeinsten Kalibers vorfanden.

Die Färbung der Markscheiden zeigte die geringe Ausdehnung der Degeneration von Nervenfasern in der Umgebung des Fremdkörpers; von den Resten des früheren Markzerfalls ist nur wenig mehr zu sehen. Es fanden sich wohlerhaltene Markfasern dicht an der Bindegewebskapsel des Celloidinstückchens.

Ein auffallender Befund in der Umgebung des Celloidins ist das Auftreten von sehr feinen und von der Richtung der übrigen Nervenfasern in der Hirnrinde abweichenden markhaltigen Nervenfasern, die sich durch ihren stark geschlängelten Verlauf auszeichnen. Solche Fasern sieht man auch in etwas größerer Entfernung vom Fremdkörper zusammen mit normalen Fasern in der Hirnrinde herabziehen. Auch dicht am Fremdkörper fand man die, den Seitenflächen parallel ziehenden, stark geschlängelten auffallend feinen Fasern vor.

Manchmal sah man an den Porenmündungen kleine Bündelchen solcher Markfasern, die sich mit den normalen, senkrecht in der Hirnrinde herabziehenden Fasern kreuzten und in die Poren hineinzogen. Die Poren, welche bei Anwendung der betr. Färbemethoden Glia- und Achsencylinder aufwiesen, zeigten bei der Markscheidenfärbung (Taf. III Fig. 21) reichliche markhaltige Nervenfasern, die bis tief in die Porenlichtung hinein verfolgt werden konnten — manchmal bis an die Grenze des Gliagewebes. Peripher lösten sich die parallel gerichteten Markfasern in dem Gliagewebe auf, bildeten unregelmäßige Geflechte, wobei, wenn auch selten, gabelig geteilte, feinste markhaltige Fasern gefunden wurden. Waren in den Poren noch Reste zerfallener Nervenfasern vorhanden, so sah man die neugebildeten intakten Markfasern durch die Zerfallsreste hindurch und weit darüber hinaus in die Pore hineinziehen. Einige Poren, die Glia enthielten, zeigten wenig markhaltige Fasern; es war hier die Glia besonders stark gewuchert und außerordentlich dicht, so daß man annehmen konnte, daß etwa vorhanden gewesene neugebildete markhaltige Fasern unter der Gliawucherung wieder zugrunde gegangen waren. Wo mesodermales Bindegewebe in den Poren zur Entwicklung gekommen war, fand man keine markhaltigen Nervenfasern vor.

Dieser Befund stellt eine Neubildung von markhaltigen Nervenfasen in den Poren durchaus sicher. Andrerseits machte es auch die Tatsache der Anwesenheit tadellos erhaltener feiner markhaltiger Nervenfasern in der nächsten Umgebung des Fremdkörpers, in einer Zone, in welcher in früheren Stadien reichlich Zerfall zu bemerken war, wahrscheinlich, daß auch außerhalb der Poren Nervenfasern neugebildet werden, bzw. daß die in der Kontinuität unterbrochenen, aber mit ihren intakten Zentren noch verbundenen Nervenfasern wieder auswachsen. Auch an der Basis des Fremdkörpers, wo sich an Stelle einer früheren kleinen Erweichung nach 7 Wochen reichlich Gliagewebe gebildet hatte, sah man von allen Seiten her in das neugebildete Gliagewebe die (oft knopfartig oder kolbig verbreiterten) Endigungen markhaltiger Nervenfasern hineinragen.

Aus den hier mitgeteilten Versuchsprotokollen ergibt sich folgender Verlauf des Wundheilungsprozesses im Kaninchengehirn nach Einführung eines aseptischen, porösen Celloidinfremdkörpers:

Zunächst bedingt die Einführung eine geringfügige, stellenweise etwas ausgedehntere, traumatische Erweichung des Hirngewebes (Taf. I Fig. 1b). Diese ist in der Regel mit einer unbedeutenden Blutung verbunden. Jedesmal ist im Bereich der am tiefsten ins Hirngewebe vorgeschobenen Teile des Fremdkörpers die Erweichung am stärksten ausgesprochen. Es rührt das wohl daher, daß sich hier der größte Teil der durch das Trauma überhaupt zerstörten Hirnmasse ansammelt bzw. bei der Einführung des Fremdkörpers mit in die Tiefe geschoben wird. Auch ist zu berücksichtigen, daß bei der Versenkung des Celloidinstückchens in das Hirn die nötige Tiefe meist nicht durch eine einzige Bewegung zu erreichen war; es mußte vielmehr ein zweites oder drittes Mal die Manipulation des Vorschiebens wiederholt werden, bis der Fremdkörper völlig richtig lag bzw. unter der Pia verschwunden war; daß dabei die stärkste Schädigung des Hirnes im Bereich der Unterfläche des Fremdkörpers zustande kam, läßt sich ohne weiteres verstehen. Außer am Fuße des Celloidinstückchens sieht man noch jedesmal eine stärkere traumatische Läsion des Hirngewebes in den oberen Schichten der Hirnrinde, an der Stelle, wo der Fremdkörper durch die Pia durchgestoßen wurde. Besonders dann, wenn der Fremdkörper mit seiner Oberfläche nicht direkt unter die Pia zu liegen kam, sondern etwas tiefer eingeschoben worden war, wenn also zwischen Pia und Fremdkörperoberfläche ein größerer Zwischenraum vorhanden war, dann sieht man diesen Zwischenraum in den ersten Stadien des Heilungsprozesses mit erweichter, oft auch durchbluteter Hirnmasse ausgefüllt. Während also in der Umgebung des obersten und untersten Viertels des Celloidinstückchens in der Regel eine traumatische Erweichung von mäßiger Ausdehnung zu beobachten ist, so fehlt im Gegensatz hierzu in fast allen Fällen eine bedeutendere Schädigung des Hirngewebes im Bereich der langen Seitenflächen des Fremdkörpers. Hier ist die traumatische Degeneration ganz auffallend gering und räumlich sehr beschränkt; sie besteht in einem unbedeutenden Zerfall der Glia in der nächsten Nähe des Fremdkörpers und in einer etwas weiter in die Umgebung ausgebreiteten Schädigung der (gegen das Trauma offenbar empfindlicheren) Nervenfasern und Ganglienzellen (Quellung und Zerfall der Markscheiden bzw. der Achsencylinder, verschiedenartige Degenerationen der Ganglienzellen).

Eine förmliche Erweichung ist an diesen Stellen nur ausnahmsweise zu finden — und wenn dies der Fall ist, dann findet sich in der Regel im Versuchsprotokoll der Vermerk, daß die Einführung des Fremdkörpers nicht so glatt von statten ging, wie bei anderen Fällen. An den Seitenflächen des Fremdkörpers findet also in der Regel keine

eigentliche Erweichung statt. Wohl aber kommt hier eine sehr deutliche Kompression des Hirngewebes (Taf. I Fig. 1 c) zustande, die neben der eben erwähnten geringfügigen traumatischen Degeneration besteht, und die weiter als letztere nach außen vom Fremdkörper zu verfolgen ist. Innerhalb dieser Kompressionszone sind Ganglienzellen und Gliazellen zusammengedrückt, ihre Kerne erscheinen kleiner, nehmen die Farbe sehr intensiv auf, und sehen oft pyknotisch aus. Das Protoplasma der Ganglienzellen ist sehr spärlich und erscheint eigenartig verdichtet; die Achsencylinderfortsätze solcher Ganglienzellen können aber noch sehr gut sichtbar sein und färben sich oft stärker als die normalen Achsencylinder. Manchmal sieht man auch Zellen bindegewebiger Natur, zum Beispiel Endothelien zusammengepreßter Kapillaren, in ähnlicher Weise verändert: sie erscheinen klein, die Kerne sehr dunkel, das Protoplasma dicht und sehr schmal. Im ganzen hat man es danach mit einfacher Atrophie der betreffenden Zellen zu tun, ein Zustand, von dem sich die betreffenden Elemente, wie Untersuchungen aus späteren Stadien wahrscheinlich machen, wieder erholen können. Im Bereich der Kompression findet man auch degenerative Zustände an den Nervenfasern (Varikositäten, Zerfall der Markscheiden etc.). Das Maschennetz der Glia erscheint innerhalb der Kompressionszone zwar etwas zusammengeschoben, aber die Substanz der Glia nicht nennenswert verändert.

Zu den Stellen, an welchen sich, wie vorhin geschildert, kleine blutige Erweichungen bei der Einführung des Fremdkörpers gebildet haben, findet im Verlauf der ersten Stadien des Heilungsprozesses ein stärkerer Zulauf von lymphocytoiden und leukocytoiden Wanderzellen statt (Taf. I Fig. 1 b), von Zellen, die größtenteils dem Typus der „Polyblasten“ Maximow's angehören; Plasmazellen sind in der Regel nur wenig vorhanden; wie es scheint, tritt diese Zellform nur unter besonderen Verhältnissen auf; die dafür gültigen Bedingungen sind nicht zu eruieren gewesen; aber es fiel auf, daß in einigen wenigen Fällen Plasmazellen viel reichlicher vorhanden waren, als in allen übrigen Fällen. Polynukleäre Leukocyten sind schon nach 4 Tagen kaum mehr aufzufinden gewesen. Ob sie vorher da waren, kann ich nicht angeben, da ich von den auf die Operation folgenden ersten 3 Tagen keine Präparate besitze. Ich glaube aber nicht, daß sie irgend eine Rolle gespielt haben. Jedenfalls beweist ihr fast völliges Fehlen nach 4 Tagen, daß der Heilungsprozeß sich unter der Abwesenheit jedes außergewöhnlichen Reizes vollzogen hat.

Was nun die Herkunft der eben erwähnten Wanderzellen anlangt, so wies nichts auf eine Auswanderung aus den Gefäßen hin. Die Blutgefäße der betreffenden Regionen, die für eine Emigration überhaupt in Betracht kamen, enthielten die fraglichen Zellen gar nicht, oder jedenfalls nur in so verschwindender Menge, daß das gar nicht

in Betracht kam. Ferner traf ich niemals auf einen durch die Gefäßwand durchtretenden Lymphocyten oder mononukleären Leukocyten, so genau ich auch die Gefäße daraufhin untersuchte. Dagegen war die Abstammung der fraglichen Wanderzellen von der Adventitia der Gefäße klar und deutlich zu verfolgen (Taf. IV Fig. 27 e u. f). Durch Wucherungen adventitieller Zellen, Wucherungen, die manchmal eigenartig umschrieben auftraten, entstanden die kleineren und größeren, einkernigen, dunkel- und hellkernigen Elemente, die wir auch in den Erweichungsgebieten antrafen. Zahlreiche Übergangsbilder machen es sehr wahrscheinlich, daß die größeren Formen aus den kleineren hervorgehen, vielleicht auch umgekehrt, daß aus größeren (bei sehr starker Proliferation (?)) kleinere entstehen. Bezüglich der feineren Beschaffenheit dieser in den Erweichungsgebieten vorhandenen Zellen verweise ich auf Maximow's ausgezeichnete Beschreibung, mit der ich im wesentlichen übereinstimme. Besonders schön war das eigenartige feinvakuolisierte Protoplasma an vielen der fraglichen Zellen zu erkennen, ferner die Abschnürung feinster Protoplasmateilchen an der Peripherie der Zellen (sog. Klasmocyten).

Mitosen waren in diesen Zellen, wenn auch relativ selten, zu finden; die betr. Mitosen sind ziemlich charakteristisch: die ganze Teilungsfigur ist klein, die Chromosomen sind kurz und ziemlich dick, sehr dichtgedrängt, sowohl in der Äquatorialplatte als in den Diastern; die Teilungsfiguren haben dadurch ein etwas plumpes, kompaktes, geschlossenes Aussehen.

Ob auch Gliazellen ein Kontingent zu den Wanderzellen stellen, die sich nach 4 Tagen bereits sehr reichlich in den Erweichungsherden angesammelt haben, das vermag ich mit Sicherheit nicht zu entscheiden. Es ist zu schwer, ja unmöglich, unter den vielen Zellen, die das an die Erweichung angrenzende Hirngewebe durchwandern und die an der Erweichungsstelle selbst sich ansammeln, mit einiger Sicherheit die Beteiligung von Gliazellen festzustellen. Man wäre allein auf die Beschaffenheit der Kerne angewiesen, und das ist, wie bekannt, ein sehr trügerischer Anhaltspunkt. Wenn es sich darum handelt, daß fixe Zellen mobil werden, dann ändern sich in den betr. Elementen oft auch die Kerne, ändert sich deren Gestalt und sonstiges Aussehen. Diejenigen Autoren, welche die Gliazellen reichlich an der Migration und Phagocytose beteiligt sein lassen, scheinen mir den strikten Beweis dafür schuldig geblieben zu sein. Ich will nun auch nicht so weit gehen, zu behaupten, daß die Gliazellen sich nicht an der Wanderung und Resorption beteiligten, jedoch ist mir so viel sicher geworden, daß der größte Teil der Phagocyten, und damit also auch die sogenannten Körnchenzellen, die Blutpigment führenden Zellen etc., von den eben erwähnten Polyblasten gebildet werden, deren Herkunft besser als

durch irgend eine Schilderung, aus einer Betrachtung der Fig. 27 (Taf. IV) klar werden wird.[1])

[1]) Anmerkung: Maximow hat durch sehr sorgfältige Studien zu erweisen versucht, daß nur ein Teil der „Polyblasten“ von fixen Zellen herstammt, von Zellen, die den Fibroblasten sehr ähnlich sehen können, die aber nach seiner neuesten Mitteilung (Ziegler's Beiträge Bd. 34 1903) sich bei geeigneter Behandlung der Präparate von den Fibroblasten unterscheiden lassen, und die vielfach als Adventitialzellen und Klasmatocyten bezeichnet worden sind. Ein anderer Teil von Polyblasten wird nach Maximow von Lymphocyten gebildet, die aus der Blutbahn auswandern und sich dann vergrößern (durch Hypertrophie). In meiner Arbeit über Sehnenheilung (l. c.) habe ich bemerkt, daß ich unter den vielen schönen Abbildungen Maximow's gerade diejenige, welche der Emigration eines Lymphocyten gilt, für die wenigst gelungene halte; das bezog sich auf Maximow's erste Arbeit (diese Beiträge 5. Suppl.-Heft). Ich muß aber gestehen, daß auch die neue Abbildung von der Auswanderung eines Lymphocyten aus der Blutbahn in der zweiten Arbeit Maximow's (diese Beiträge Bd. 34) mich nicht sehr überzeugt hat. Nun hat allerdings Maximow neuerdings mitgeteilt, daß die Emigration von Lymphocyten in den allerfrühesten Stadien der Entzündung oder Wundheilung stattfindet, so daß er schon nach 16—19 Stunden nur wenig emigrierende Lymphocyten fand. Nach 4—6—10 Stunden soll aber bei jungen Kaninchen die Emigration sehr reichlich, und bei weißen Ratten im Laufe der ersten 4 Stunden derart bedeutend sein, daß man Lymphocyten „an beinahe jedem Gefäße in der Endothelwand stecken sieht“. Wenn dem so ist, dann wäre es allerdings nicht verwunderlich, wenn ich bei meinen Untersuchungen über Sehnenregeneration und jetzt bei den Experimenten zur Hirnregeneration keinen auswandernden Lymphocyten gesehen habe; denn beide Male habe ich erst nach Ablauf einiger Tage p. op. untersucht, also in Stadien, in welchen bereits eine Vermehrung der klasmatocytenähnlichen fixen Zellen des Bindegewebes, der Adventitialzellen etc. in Betracht kommt. Jedoch kann ich nach anderen Erfahrungen die Bedeutung der Emigration von Lymphocyten für die Entstehung von „Polyblasten“ bei der Entzündung nicht in der Ausdehnung anerkennen, wie es Maximow tut. Im übrigen sind durch die Untersuchungen Maximow's die Gegensätze der Anschauungen über die Herkunft der Zellen im Entzündungsgebiet, wie mir scheint, nicht größer geworden; im Gegenteil, es hat sich in der Tat gezeigt, daß ein großer Teil der Wanderzellen bei der Entzündung von fixen Gewebszellen abstammt, von Zellen, die nach Maximow zwar von den Fibroblasten zu unterscheiden sind, die aber nichtsdestoweniger als sessile, wenn auch eigenartige Elemente des Bindegewebes gelten müssen (Adventitialzellen, Klasmatocyten). Je nach der Örtlichkeit ist die Menge der normalerweise im Bindegewebe vorhandenen Klasmatocyten verschieden; daraus erklären sich schon manche Differenzen. War ein Bindegewebe einmal entzündet, so sind die Klasmatocyten vermehrt, und in solchen Fällen läßt Maximow (s. Ziegler's Beiträge Bd. 34) sogar den größten Teil der Polyblasten aus einer Vermehrung dieser eigenartigen fixen Zellen des Bindegewebes hervorgehen. Die Ansicht, daß bei der Entzündung (in dem einen Falle mehr, in dem anderen weniger) sessile Zellen zu Wanderzellen vom Charakter der leukocytoiden und lymphocytoiden Wanderzellen werden, ist also durch Maximow's Untersuchungen wesentlich gestützt worden. Fraglich bleibt jetzt nur noch, in welchem Umfang der Emigration von Lymphocyten für die Entstehung der Polyblasten eine Bedeutung zukommt.

Außer zugewanderten Zellen findet man innerhalb und in der nächsten Umgebung der erwähnten Erweichungsherde auch die stabilen Elemente der betr. Örtlichkeit in Vermehrung begriffen. Man sieht Mitosen in fibroblastischen Elementen und in Gefäßendothelien. Diese Mitosen sind durchschnittlich größer als die der Polyblasten; sie haben längere, schlankere Chromosomen; auch fehlt die dichte Zusammenschließung der Chromosomen in den Teilungsfiguren, so daß die Mutter- und Tochtersterne viel weniger plump erscheinen.

Daß schon nach Verlauf von 4 Tagen eine mitotische Vermehrung der Gliazellen in der Umgebung der Erweichungsherde stattgefunden hat, ist sehr wahrscheinlich, aber schwer mit Sicherheit zu entscheiden. Es ist mir nicht gelungen, einen Typus für die Gliazellenmitose ausfindig zu machen, obwohl ich manche Kernteilungsfiguren gesehen habe, die nicht in den Typus der Polyblastenmitosen und nicht in den der Fibroblasten- und Endothelmitosen hineinpaßten. Es ist bei der reichlichen zelligen Durchwanderung des Hirngewebes fast unmöglich, mit Sicherheit zu sagen, daß eine (wenn auch mitten im Nervengewebe gelegene und außer jedem Zusammenhang mit Bindegewebe stehende) Mitose der Glia angehört. Arbeiten, welche über reichliche Mitosen in Gliazellen berichten, berücksichtigen viel zu wenig die Durchsetzung des Hirngewebes mit Wanderzellen, und wenn gar behauptet wird, daß man Mitosen in Gliazellen an der charakteristischen Beschaffenheit der gliösen Kerne mit Sicherheit habe feststellen können, so liegt eine solche Behauptung außerhalb der Möglichkeit einer ernsten Kritik; denn mit der Auflösung der Struktur des ruhenden Kernes fängt ja die Mitose an.

Wenn ich nun auch überzeugt bin, daß unter den Mitosen, die nach Verlauf von 4 Tagen sowohl in der Umgebung der Erweichungsherde, als auch sonst in der Umgebung des Fremdkörpers gesehen werden, auch solche von Gliazellen sind, so läßt sich das doch nicht mit aller wünschenswerten Sicherheit beweisen.

Sicher sind im Bereich des Fremdkörpers vermehrt jene sog. „Gliakörner“, die man (besonders in der Marksubstanz) in kleinen Gruppen entlang der Gefäße angeordnet findet. Aber hier scheint die direkte Teilung eine Rolle zu spielen; denn Mitosen habe ich in diesen Körnerhaufen nicht gefunden.

Was aber vor allem für eine progressive Veränderung der Gliaelemente schon nach 4 Tagen p. op. spricht, das ist das Auftreten von charakteristischen Spinnenzellen, Langstrahlern, Astrocyten, oder wie man diese fortsatzreichen Gliazellen nennen will, die immer beobachtet werden, sobald die Glia vom ruhenden Zustand in den der Proliferation übergegangen ist. Nach 4 Tagen trafen wir diese Spinnenzellen, z. T. mit großen, hypertrophischen Kernen, besonders deutlich in den oberen Schichten der Hirnrinde, in der Umgebung der von der Pia aus-

gegangenen Bindegewebswucherung (s. u.) und in der nächsten Umgebung der genannten kleinen Erweichungsherde. (Tschistowitsch sah Spinnenzellen schon am 3. Tag).

Daß an Ganglienzellen nach Verlauf von 4 Tagen progressive Veränderungen wahrzunehmen wären, läßt sich wohl — wenn auch mit einer gewissen Reserve — verneinen. Degenerationen an Ganglienzellen (Schrumpfung, Pyknose, Chromatolyse) sind in der Umgebung des Fremdkörpers reichlich nachzuweisen; besonders verbreitet sind sie stets in den oberen Schichten der Hirnrinde. Eine Vermehrung typischer Ganglienzellen an irgend einer Stelle ist mit aller Sicherheit auszuschließen.

Dagegen ist es nicht unwahrscheinlich, daß einzelne Ganglienzellen sich im Bereich der geschädigten Teile des Hirngewebes erhalten und sich auch vermehren können — zwar nicht als typische Ganglienzellen, sondern als morphologisch uncharakteristische Elemente, denen in funktioneller Beziehung eine höhere Leistung, als wie sie jeder beliebigen lebenden indifferenten Zelle zukommt, nicht zugemutet werden kann. Zu dieser Annahme hat mich die Gegenwart sehr blasser, chromatinarmer, rundlicher Kerne gebracht, deren Größe mit der der Ganglienzellen übereinstimmte, und deren eigenartigstes Merkmal ein sehr großes, scharf hervortretendes Kernkörperchen war; Protoplasma war entweder um diese Kerne gar nicht sichtbar, oder es fand sich ein überaus helles, fast durchsichtiges Protoplasma. Ferner habe ich sehr eigenartige Mitosen gesehen, von bedeutender Größe und mit sehr feinen stäbchenförmigen Chromosomen, Mitosen, wie ich sie bisher noch nirgends gefunden hatte. Diese Mitosen fand ich sehr selten nach Verlauf von 4 Tagen, schon ganz vereinzelt nach 1 Woche, nach 10 Tagen aber fehlten sie vollständig und wurden auch in späteren Stadien nicht mehr gesehen. Ich bin nicht abgeneigt, diese Mitosen von Ganglienzellen abzuleiten. Freilich bleibt das eine Vermutung; aber ich möchte doch daran erinnern, daß von einer Reihe von Autoren, die sich mit der Hirnregeneration beschäftigten (Friedmann, Sanarelli, Coën, Marinesco, Enderlen, Tedeschi) die Möglichkeit einer progressiven Entwicklung von Ganglienzellen in den ersten Stadien der Entzündung zugegeben wurde, wobei aber in der Regel betont wurde, daß vollwertige typische Ganglienzellen nicht entstehen, sondern daß nur ein „Anlauf“ in progressiver Richtung gemacht wird.

Was die Pia anlangt, so findet man nach 4 Tagen bereits eine beträchtliche, unter Mitosenbildung sich vollziehende Wucherung ihrer fibroblastischen Elemente, und daneben eine Neubildung von Gefäßen durch Sprossung; in den Endothelien der jungen Gefäße findet man ebenfalls nicht selten Kernteilungsfiguren. Liegt der Fremdkörper dicht unter der Pia, so kommt es nur zu einer unbedeutenden Verdickung dieser Haut. Ist aber das Celloidinstückchen tiefer in die Hirnrinde eingeschoben worden, so findet sich, wie erwähnt, zwischen Oberfläche des

Fremdkörpers und Pia eine Quantität erweichten Hirngewebes, und es bildet sich in solchen Fällen eine stärkere Piawucherung aus, indem unter reichlicher Neubildung von Gefäßen und Fibroblasten und unter Beteiligung von polyblastischen Wanderzellen die Erweichungsmasse allmählich von der Pia her resorbiert und substituiert wird (Taf. I Fig. 1 a_1, 2 b u. 5 a). Bemerkenswert ist, daß sich auch innerhalb der pialen Wucherung polynukleäre Leukocyten in keinem der beobachteten Fälle in nennenswerter Anzahl vorfanden; dagegen waren kleine lymphocytenartige Zellen als Wanderzellen in dem neugebildeten pialen Gewebe reichlicher als im Bereich der Hirnsubstanz, wo mehr die größeren leukocytoiden Formen überwogen. Ich führe das nur an, weil man daraus ersieht, wie für das Auftreten dieser oder jener Formen von Wanderzellen bei der Entzündung bzw. Wundheilung auch lokale Verhältnisse maßgebend sind. Die örtlichen Verhältnisse können auch eine besondere Funktion der Wanderzellen mitbedingen; daraus können wiederum morphologische Verschiedenheiten der Wanderzellen resultieren.

Die Wandungen größerer Venen der Pia, von Venen, die für eine Emigration von Zellen nicht in Betracht kommen, sah ich von kleinen lymphocytenartigen Wanderzellen gelegentlich ziemlich reichlich durchsetzt. Hier liegt es nahe, an die Meinung jener Autoren zu erinnern, die bei der Entzündung eine Einwanderung von Zellen aus dem Entzündungsgebiet in die Wandung der Blutgefäße für bedeutungsvoll halten.

Die vorhin erwähnte piale Wucherung setzt sich in der Regel auf die Oberfläche des Fremdkörpers fort; auch kann man fibroblastische Zellen von hier aus sich noch tiefer an den Seitenflächen des Celloidinstückchens hinab erstrecken sehen, wodurch eine Abgrenzung des letzteren gegen das Hirngewebe durch mesodermales Gewebe vorbereitet wird. Auch im Hirngewebe selbst kommt es in der nächsten Umgebung des Fremdkörpers zur Vermehrung fibroblastischer Elemente, die sich deutlich im Anschluß an die Gefäße vollzieht. Es wird dadurch der Fremdkörper mehr und mehr von mesodermalen Elementen umwachsen und eingekapselt (s. später).

Wir hätten nur noch das Verhalten der Poren des Fremdkörpers in den allerersten Stadien des Heilungsprozesses zu besprechen. Die feinsten Spalten des Fremdkörpers (s. S. 22) hatten bei allen Versuchen durchschnittlich 0,01—0,08 mm im Durchmesser; die mittelfeinen Poren hatten einen Durchmesser von 0,1—0,2 mm; selten kamen Poren stärkeren Kalibers vor (0,2—0,4 mm). Nach 4 Tagen findet man nun in den Spalten und Poren vorwiegend Blut und völlig erweichtes, körnig zerfallenes Hirngewebe vor (Taf. I Fig. 1 d). Es ist also ein Teil der durch das Trauma zerstörten Hirngewebsmasse in die Poren eingeflossen. Innerhalb dieser in den Poren befindlichen Zerfallsmasse trifft man auf eingewanderte Polyblasten, die sich teilweise in Körnchenzellen verwandelt haben. Fibroblastische Zellen sind nur ganz vereinzelt in den Poren nachzuweisen. In

einigen Poren nun befand sich nach Verlauf von 4 Tagen Hirngewebe, das ebenfalls in Zerfall erschien, wenn auch nicht in so vollständiger Auflösung, wie es soeben beschrieben wurde. Die mikroskopischen Bilder zeigen auf das deutlichste, daß es sich hier um passive Einpressungen von Hirnsubstanz in die Poren handelt, von Hirnsubstanz, die durch das Trauma selbst nicht oder nur in geringem Grade geschädigt worden war. Glia, Nervenfasern, gelegentlich auch Ganglienzellen sind durch Druck mehr oder weniger weit in die proximalen Abschnitte der Poren hineinverlagert worden. Man kann nun leicht verfolgen, wie das eingepreßte Nervengewebe innerhalb der Pore dem Zerfall entgegengeht, und zwar um so ausgedehnter und vollkommener, je enger die Pore ist. Markhaltige Nervenfasern bzw. Achsencylinder sind (mit Ausnahme einiger erhaltener Stümpfe an der Porenöffnung) bereits nach 4 Tagen völlig zerfallen. Die Glia zeigt Schrumpfung der Kerne und körnigen Zerfall; da wo das Maschennetz der Glia in der Pore noch sichtbar ist, zeigen sich die Maschen stark erweitert und leer, oder mit Myelinresten erfüllt. Etwa in die Poren eingedrängte Ganglienzellen zeigen ebenfalls Atrophie oder Zerfall. Wanderzellen bzw. Körnchenzellen sind auch innerhalb der eingepreßten Hirnpartieen vorhanden und beteiligen sich an der Resorption der Zerfallsmassen.

Man muß demnach unterscheiden zwischen jenen Poren, in welche eine völlig zerfallene, durch die Einführung des Fremdkörpers selbst zerstörte, blutig erweichte Hirnmasse eingeflossen ist, und jenen anderen Poren, in welche durch das Trauma selbst nicht oder nur wenig geschädigtes Hirngewebe passiv eingepreßt wurde. Während im ersten Falle eine Erholung bzw. Fortentwicklung des in den Poren befindlichen Hirngewebes nicht mehr denkbar ist, kann für den zweiten Fall die Möglichkeit einer teilweisen Erholung, wenigstens für die Glia, nicht ohne weiteres abgestritten werden (s. u.). Wenigstens sieht man im Bereich der Porenmündungen, wenn selbige weit genug sind, nach 4 Tagen noch Glia, deren Fasernetz zwar körnig und weitmaschig erscheint, deren Kerne aber teilweise noch gut färbbar sind. Für das weiter in die Tiefe der Pore verschobene Gliagewebe ist eine Erholung aber nicht mehr denkbar; denn je weiter distal in die Pore das Hirngewebe verlagert ist, desto reichlicher und vollständiger ist der Zerfall.

Auch für Ganglienzellen, die in die proximalen Abschnitte der Porenlichtung eingepreßt worden sind, muß die Möglichkeit gelten, daß sich einige von der Schädigung, die sich als Folge der Verlagerung ergibt, wieder erholen können (s. später p. 65 u. 71).

So präsentieren sich die Verhältnisse am 4. Tage nach der Einführung des Celloidinstückchens.

Der weitere Verlauf gestaltet sich nun folgendermaßen: Im Bereich der kleinen Blutungen und Erweichungen bzw. der Zellansamm-

lungen, die sich an der Stelle von Erweichungen entwickeln, kommt es in späteren Stadien zu einer beträchtlichen Vermehrung der Gliazellen, während die Wanderzellen (Körnchenzellen, Blutpigment führende Zellen) mehr und mehr abnehmen. Man findet in der weiteren Umgebung der betreffenden Stellen häufig derartige, mit resorbiertem Material versehene Wanderzellen in den Lymphscheiden der Gefäße vor.

In der Umgebung der Erweichungsstellen treten also Spinnenzellen auf (Taf. IV Fig. 22 a—q), deren lange und verschieden starke Fortsätze weit in die erweichte Stelle hineinragen; schließlich ist die Stelle mit einem wirren Netz von Gliafasern durchzogen. Auch mitten in der Erweichungsstelle selbst treten vielgestaltige Gliazellen auf; entweder sind das ortsangehörige Gliazellen, die sich mitten in der Erweichung erhalten und dann vergrößert bzw. vermehrt haben, oder, was wahrscheinlicher ist, es handelt sich um sekundär in die Erweichungsmasse eingewanderte Gliazellen. Jedenfalls findet man nach 5, 6 und 7 Wochen die ehemaligen Erweichungsherdchen von dichtem faserigem Gliagewebe nebst zugehörigen Spinnenzellen substituiert.

Es heilen also schließlich die kleinen Erweichungsherde mit einer gliösen Narbe (Taf. III Fig. 19). Dabei ist in der Regel die Beteiligung des mesodermalen Bindegewebes eine äußerst geringe. In Fällen jedoch, in welchen die primäre Läsion eine bedeutende war, wo es sich also um eine völlige Zerstörung und Auflösung der Hirnsubstanz in größerem Umfange handelte, da ist die Wucherung des gewöhnlichen Bindegewebes in der Regel viel mächtiger. Es findet an solchen Stellen eine allmähliche Substitution des Erweichungsherdes durch gefäßhaltiges Bindegewebe statt, ein Vorgang, den man besonders schön in den oberen Schichten der Hirnrinde im Bereich der früher erwähnten Pianarbe beobachten kann (Taf. I Fig. 5). Hier wird die durch die Einführung des Fremdkörpers zerstörte Hirnmasse von der Pia aus von einer gefäßhaltigen fibroblastischen Wucherung allmählich ersetzt, wobei in den ersten Stadien Körnchenzellen, oft auffallend große Exemplare, reichlich auftreten.

In der Umgebung dieser Pianarbe findet man in der Regel sehr reichliche, große, stark verästelte Spinnenzellen, deren Fortsätze in der nächsten Nachbarschaft der ganzen Piawucherung einen unregelmäßigen Faserfilz bilden, dessen Struktur im großen und ganzen an die normale subpiale Glia erinnert. Ziemlich weit in die Umgebung der Pianarbe läßt sich in den oberen Hirnrindenschichten diese Vermehrung der Gliazellen verfolgen. Es gibt aber auch in dieser Beziehung, was die Menge der auftretenden Spinnenzellen und die Ausdehnung der Gliawucherung überhaupt betrifft, Verschiedenheiten, die wohl in erster Linie auf der,

in den einzelnen Fällen verschiedenen primären Läsion des Hirngewebes beruhen. Darauf weiter einzugehen, würde zu weit führen.

An den Stellen, an welchen die Schädigung des Hirngewebes durch den Fremdkörper sehr gering war, wo also, wie oben erwähnt, außer einer sehr geringfügigen regionären traumatischen Degeneration, vorwiegend die Erscheinungen einer Kompression (s. o.) zu bemerken waren, an diesen Stellen sah man in späteren Stadien fast nichts von Reaktion (vgl. Taf. I Fig. 3), sondern im Gegenteil eher Zustände, die ich nicht abgeneigt bin, im Sinne einer teilweisen Erholung des nur leicht geschädigten Nervengewebes zu deuten. Diese Erholung bezieht sich allerdings nicht auf Nervenfasern, sondern auf Nervenzellen und Gliazellen. Dicht am Fremdkörper, wo in den ersten Stadien innerhalb der Kompressionszone ganz atrophische Ganglienzellen (s. o.) sich vorfanden, traten später zahlreiche Ganglienzellen auf, an welchen zwar die Wirkung der Kompression an dem schmalen, etwas in die Länge gestreckten Zellleib noch zu erkennen war, an welchem aber wieder ein deutliches Protoplasma und ein normal sich färbender und normal strukturierter Kern hervortrat. Während in der nächsten Nähe des Fremdkörpers sich sehr schmale solcher Ganglienzellenexemplare fanden, zeigten sich weiter nach außen immer stattlichere Gestalten, an welchen die Wirkung der Kompression immer weniger zu bemerken war, bis man in allmählichem Übergang schließlich zu den völlig normalen Ganglienzellen in der weiteren Umgebung des Fremdkörpers gelangte. Ein Blick auf Fig. 23 (Taf. IV) zeigt diese Verhältnisse sehr klar. Außerdem fanden sich in späteren Stadien in der Umgebung des Fremdkörpers, oft in kleinen Häufchen beisammen, viele Ganglienzellen, an welchen zwar die Wirkung einer Kompression nicht zu bemerken war, welche aber sich durch sehr verschiedene Größe auszeichneten; die kleinsten dieser Zellen hatten verschwindend wenig Protoplasma und waren nur an den charakteristischen, wenn auch kleinen Kernen, als Nervenzellen zu erkennen. Von den kleinsten protoplasmaarmen Formen gab es allerlei Übergänge zu größeren und schließlich normalen großen Elementen (Taf. IV Fig. 24).

Ich möchte diese Bilder, wie gesagt, im Sinne einer Erholung von Ganglienzellen deuten. Wenn eine mäßige Kompression, die zu einfacher Atrophie führt, nicht allzu lange andauert, sondern infolge von Druckausgleichung wieder nachläßt, so ist es denkbar, daß die atrophischen Zellen mit der Wiederherstellung normaler Druckverhältnisse sich wieder vergrößern und vielleicht auch wieder funktionsfähig werden. Wir sahen ja auch die Achsencylinder atrophischer Ganglienzellen innerhalb der Kompressionszone (s. o.) oft noch deutlich erhalten, wenn auch für Farbstoffe besonders intensiv zugänglich. Aber auch abgesehen von der Wirkung einer Kompression werden sich in der Umgebung des Fremdkörpers Änderungen der Zirkulations- und Ernährungsverhältnisse er-

geben, welche nur geringe und jedenfalls nicht dauernde Schädigungen der Ganglienzellen bewirken.

Während mir die Annahme einer Erholung für die in Fig. 23 Taf. IV gezeichneten Zellen am plausibelsten erscheint, könnte man bezüglich der an zweiter Stelle genannten kleinen, protoplasmaarmen (oft in Häufchen auftretenden) Ganglienzellenformen (Taf. IV Fig. 24) noch eine andere Meinung vertreten. Es könnte die Frage aufgeworfen werden, ob es sich nicht um das Hervortreten von Nervenzellen handelt, die im normalen Nervensystem vorgebildet, wenn auch nicht völlig ausgebildet sind.[1]) Von solchen „Reserveganglienzellen" ist in manchen Arbeiten über das Zentralnervensystem schon die Rede gewesen. Ich möchte mich jedoch nicht allzu sehr mit dieser Hypothese befreunden. Jedenfalls ist sicher, daß in den späteren Stadien wohlerhaltene, wenn auch recht verschieden große Nervenzellen, dicht am Fremdkörper, also in Gebieten auftreten, in welchen man zuerst nur atrophische und degenerative Zustände bemerkte. Inwieweit bei der Beurteilung dieser Dinge auch an eine allmähliche Verschiebung des Nervengewebes gedacht werden muß, in dem Sinne, daß nach Resorption und Schwund der degenerierten Teile das angrenzende normale Nervengewebe näher an den Fremdkörper heranrückt, das vermag ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls muß man auch an diese Möglichkeit denken. Tedeschi, der mit Golgi's Methode arbeitete, sah bei seinen Fremdkörperversuchen in späteren Stadien ebenfalls Ganglienzellen in den Zonen auftreten, in denen zuerst nur Degenerationen zu finden waren. Er hat die Möglichkeit, daß es sich um erholte Zellen, oder um hervortretende, sich prosoplastisch entwickelnde „Reservezellen", oder endlich um Verschiebungen des Nervengewebes während des Heilungsprozesses handeln könnte, nicht berücksichtigt, sondern er läßt die betreffenden Nervenzellen durch Teilung aus den alten hervorgehen. Da ich nun aber in Ganglienzellen mit Sicherheit Mitosen nicht gesehen habe, so vermag ich eine Vermehrung präexistierender Nervenzellen durch Kernteilung durchaus nicht zu behaupten.

Wenn wir nun auf das Verhalten der Poren in den späteren Stadien des Heilungsprozesses zu sprechen kommen, so berühren wir damit den wichtigsten Punkt der ganzen Arbeit. Wir sahen, daß zunächst traumatisch erweichtes Hirngewebe, meist mit Blut vermischt, in die Poren gewissermaßen einquillt. Dann wurde bemerkt, daß in manche Poren Nervensubstanz passiv eingepreßt wird, Nervensubstanz, die durch die Einführung des Fremdkörpers an sich weniger geschädigt wurde;

[1]) Man sieht in der normalen Hirnrinde des Kaninchens reichlich kleinere Zellen, die ziemlich indifferent aussehen und nur ihrem Kerne nach Ganglienzellencharakter besitzen. Diese Zellen treten auch in Gruppen, oft reihenweise auf, und dann ist häufig die erste Zelle der Reihe die größte, während die anderen sukzessive kleiner erscheinen.

der Vorgang dieser Einpressung ist früher genauer beschrieben worden (s. p. 31 und Textfigur). In das durch das Trauma selbst völlig zerstörte, blutig erweichte Hirngewebe innerhalb der Poren pflegt reichliche Einwanderung von mesodermalen Zellen zu erfolgen, von Zellen, welche dem Typus der Polyblasten MAXIMOW's angehören; aus diesen Zellen entstehen auch häufig vielgestaltige, oft außerordentlich in die Länge gestreckte riesenzellenartige Gebilde (Taf. I Fig. 7 u. 7 a). Später wachsen junge Gefäße und Fibroblasten ein, und indem die Polyblasten die Resorption der Zerfallsprodukte der Nervensubstanz und des ergossenen Blutes (Körnchenzellen, Pigmentzellen!) besorgen, bildet sich von den eingewachsenen Gefäßen aus ein junges, zellreiches, fibroblastisches Gewebe, welches sich in späteren Stadien unter Zurücktreten und schließlichem Verschwinden der Wanderzellen allmählich in ein gewöhnliches fibrilläres Bindegewebe umwandelt (Taf. I Fig. 2 g u. 4 b, e, f, k). Dieses Bindegewebe hat in den Poren meist eine bestimmte Struktur, indem sich die Fasern desselben zur Richtung der Pore parallel anordnen. So verlaufen die Dinge fast regelmäßig, wenn sich in den Poren total zerstörte Hirnmase befindet; vielleicht sind es chemotaktische Momente, welche in diesem Falle eine von vornherein stärkere Beteiligung des Blutgefäß-Bindegewebsapparates, mit einem Worte — des mesodermalen Gewebes, involvieren.

In dem zweiten Falle, in welchem in die Poren Nervengewebe passiv eingepreßt wird, welches durch das Trauma an sich weniger geschädigt wurde (Taf. I Fig. 2 e), kommt es zu einem sehr raschen Zerfall der eingepreßten markhaltigen Nervenfasern bzw. Achsencylinder (vgl. Taf. I Fig. 6 a). An den etwa miteingepreßten Ganglienzellen sieht man ebenfalls nur atrophische und degenerative Zustände. Auch die in die Poren eingedrängte Glia zeigt rückläufige Veränderungen (Taf. I Fig. 6 c u. 8 c): die Gliazellen bzw. Kerne erscheinen geschrumpft, färben sich sehr intensiv mit Kernfärbemitteln, die Gliamaschen sind leer und stark erweitert, die Gliagrundsubstanz verliert ihr normales körnig-faseriges Aussehen, wird grobkörnig und zerfällt an vielen Stellen völlig. Jedoch ist zu bemerken, daß sich die Glia in dem eben beschriebenen Zustande ziemlich lange in den Poren erhalten kann, ohne sich völlig aufzulösen. In der Regel sind Nervenzellen und vor allem die Nervenfasern schon völlig zerfallen, zu einer Zeit, wo, trotz beträchtlicher rückläufiger Veränderung, dennoch die gröbere netzförmige Struktur der Glia relativ gut erhalten ist. So liegen die Dinge bei den passiven Eindrängungen des Nervengewebes der zweiten Art allerdings nicht immer, indem auch hierbei manchmal stärkerer Zerfall des eingepreßten Gewebes, einschließlich der Glia, auftritt. Aber häufig wird doch eine gewisse Konservierung der Glia beobachtet. Freilich ist das der Fall ganz ausschließlich in den proximalen Teilen der Poren, und dann auch nur wieder in solchen Poren, deren Kaliber eine gewisse Größe zeigt. In den distalen

Teilen der grobkalibrigen Poren und in den feineren und feinsten Poren bzw. Spalten ist der Zerfall der eingedrängten Nervenmasse (einschließlich der Glia) ein vollständiger. Je feiner die Pore ist, desto stärker wird im Augenblick des Eingepreßtwerdens der Hirnsubstanz die letztere zerstört.

Die Vorgänge, die sich nun an die passiven Einpressungen der zweiten Kategorie anschließen, sind verschiedener Art. Alles hängt davon ab, ob sich das mesodermale Gewebe von vornherein stärker mit beteiligt, oder nicht. Im ersten Fall entwickelt sich innerhalb der Poren unter Wanderzellenbeteiligung ein junges, gefäßhaltiges, fibroblastisches Gewebe, welches die eingepreßte Hirnsubstanz, soweit sie dem Zerfall anheimgefallen ist, substituiert und weiterhin die ganze Pore ausfüllt. Es kommen dann die Bilder zustande, die auf Taf. I Fig. 2e abgebildet sind, wo die Poren im Bereich ihrer Mündungen, also in den proximalsten Abschnitten, noch erhaltenes (bzw. gewuchertes s. u.) Gliagewebe aufweisen; dieses ist distalwärts mit bindegewebigen Kappen versehen und so gegen das Porenlumen hin abgeschlossen. Dieser Substitutionsprozeß des zerfallenden Nervengewebes durch Bindegewebe, bzw. die Abgrenzung des eingedrängten, proximal sich erhaltenden Gliagewebes von dem distal sich entwickelnden Bindegewebe, vollzieht sich nicht ohne jede aktive Beteiligung von seiten der Nervensubstanz. Vor allem ist es die Glia, die im Bereich der Grenzgebiete wuchert: es treten hier reichlich Spinnenzellen auf, und es wird schließlich ein dichter unregelmäßiger Gliafaserfilz gebildet. Solange das angrenzende Bindegewebe selbst noch in dem weichen, zellreichen Zustande sich befindet, vermischen sich die Gliafasern mit den Bindegewebsfasern und fibroblastischen Zellen (s. Taf. II Fig. 11 c u. d); dadurch erscheint die Grenze zwischen Glia- und Bindegewebe zunächst ganz verwischt; erst später sondern sich die beiden Gewebsarten scharf voneinander ab, und es zeigt dann die Glia später einen unregelmäßigen, sehr dichten, mit Spinnenzellen versehenen Faserfilz als Grenzschicht gegen das inzwischen ausgereifte faserige Bindegewebe.

Während also in den fraglichen Grenzgebieten innerhalb der Poren eine Vermehrung der zelligen und faserigen Glia nicht zweifelhaft ist, sind progressive Veränderungen an Ganglienzellen nicht nachzuweisen; nur die früher erwähnten vielgestaltigen Ganglienzellen treten manchmal in späteren Stadien innerhalb des Gliagewebes in den proximalen Porenabschnitten, oft eigenartig häufchenweise angeordnet, auf. Es gilt für die Erklärung ihrer Anwesenheit das oben Gesagte.

Was nun endlich die Nervenfasern anlangt, so ist ein Auswachsen von Achsencylindern und markhaltigen Nervenfasern in die proximalen Porenabschnitte hinein sehr leicht zu konstatieren. Wenn die Grenze zwischen Glia- und Bindegewebe noch nicht definitiv hergestellt ist, wenn also das Bindegewebe noch auf dem

zellreichen Stadium sich befindet, dann kann man wohl auch markhaltige Nervenfasern bis in das junge mesodermale Gewebe hineinwachsen sehen. Später verschwinden aber die Nervenfasern aus dem Bindegewebe völlig, ebenso aus dem dichten Gliafilz, der sich als Grenzschicht gegen das Bindegewebe entwickelt. Da über die Neubildung von Nervenfasern gleich eingehender die Rede sein soll, begnüge ich mich hier mit dieser Andeutung und verweise bezüglich der genauen Darstellung auf das Folgende.

Bisher war von solchen Poren die Rede, innerhalb welcher auf die passiven Hirngewebsverlagerungen ein stärkerer Zerfall der Nervensubstanz bzw. eine reichlichere Entwicklung von mesodermalem Bindegewebe an Stelle des zerfallenen Nervengewebes folgte. Es wurden nun aber auch häufig Poren beobachtet, in welchen die Beteiligung des Blutgefäßbindegewebsapparates ganz in den Hintergrund trat. Weshalb die mesodermalen Wanderzellen, die fibro- und angioblastischen Elemente einmal im Vordergrund der Erscheinungen stehen, ein andermal mehr oder weniger zurücktreten, dafür lassen sich nicht immer zureichende Gründe auffinden. Gewiß spielt die Ausdehnung der Zerfallsvorgänge, die quantitative Anhäufung von Zerfallsprodukten eine Rolle; andrerseits wird es auch von Bedeutung sein, wie sich der Zerfall abspielt, langsam oder plötzlich; dabei läßt es sich denken, daß die Zerfallsprodukte auch qualitativ, nach ihrer physikalischen und chemischen Beschaffenheit, wechseln. Ferner wird es von Wichtigkeit sein, ob mit dem eingepreßten Hirngewebe auch mesodermales Gewebe, also vor allem Gefäße, eingedrängt werden oder nicht. Ganz klar lassen sich jedoch diese Dinge nicht übersehen. In dem Falle, daß nun innerhalb der Poren das mesodermale Gewebe eine nur unbedeutende Entwicklung erfährt, gestaltet sich der Ablauf der histologischen Ereignisse folgendermaßen: Zunächst sieht man auch hier wieder ausgedehnten Zerfall der eingepreßten Hirnmasse; nur im Bereich der Porenmündungen, also ganz proximal, können sich, falls die Öffnungen genügend weit sind, ganz vereinzelte Nervenfasern erhalten; die Endigungen solcher Nervenfasern, die als Stümpfe zu betrachten sind (vgl. p. 31), ragen also aus dem umgebenden Hirngewebe in die Anfänge der Poren hinein. Weiter in dem Innern der Pore gehen alle Nervenfasern zugrunde. Die Glia kann sich in den proximalsten Teilen der Poren erhalten, in den distalen zeigt sie die vorhin beschriebenen Veränderungen bzw. völligen Zerfall. Nervenzellen, die (je nach der Lage der Pore innerhalb der Rinden- oder Markschichten des Gehirns) in den Poren fehlen oder verschieden reichlich vorhanden sind, zeigen atrophische. weiter nach innen aber durchweg ausgesprochen degenerative Zustände bzw. völligen Zerfall. In den betreffenden Poren beginnt dann sehr frühzeitig, schon vom vierten Tage an, eine Vergrößerung und später eine Vermehrung der Gliazellen in den proximalen Abschnitten der Pore

(Taf. I Fig. 8 e u. Taf. II Fig. 11 e). Ich habe, wenn schon selten, auch Mitosen in sicheren, verästelten Gliazellen, innerhalb von Poren, gesehen (Taf. IV Fig. 26). Durch die Wucherung der Glia entstehen reichliche, oft sehr große und eigenartige Spinnenzellen, deren Fasern zunächst im Bereich des Eingangs der Pore ein ganz unregelmäßig netzförmiges Geflecht bilden; in späteren Stadien werden in den proximalen Porenabschnitten die Spinnenzellen immer reichlicher, und das Faserwerk, welches von ihren Fortsätzen gebildet wird, erscheint dichter gewirkt. Es treten dann aber Spinnenzellen in späteren Stadien immer tiefer in der Porenlichtung auf, und, was wichtig ist, die Fortsätze der vielen Spinnenzellen richten sich in den distalen Porenabschnitten immer regelmäßiger parallel, so daß schließlich eine überaus dichte, prächtig parallelfaserige Glia entsteht, die sich durch die sehr verschiedene Dicke ihrer Fasern auszeichnet. Wir haben Poren gesehen, die den Fremdkörper von der einen Seite nach der anderen völlig perforierten, und die ganz und gar von neugebildeter parallelfaseriger Glia, zu welcher sehr große und mit langen Fortsätzen ausgestattete Gliazellen zugehörten, ausgefüllt waren (s. Taf. III Fig. 20). In solchen Fällen hatte also die Glianeubildung zur Wiederherstellung der (durch den Fremdkörper unterbrochenen) Kontinuität des Nervengewebes geführt; denn die neugebildeten Gliamassen drangen an einer Seite des Fremdkörpers ein, durchsetzten den ganzen Fremdkörper und verfilzten sich nach ihrem Austritt aus der Porenöffnung auf der gegenüberliegenden Seite mit dem Hirngewebe. Wir haben auch Beobachtungen gemacht der Art, daß in vis-à-vis gelegene Poren, welche sich in der Mitte des Fremdkörpers ineinander öffneten, von zwei Seiten her Glia eingewachsen war. Dann trafen die neugebildeten Gliamassen innerhalb der Poren selbst aufeinander und verfilzten sich mit ihren Fasern innig. Auch auf diese Weise kann bei der Regeneration der Glia die Kontinuität der Gewebe wiederhergestellt werden. Es findet also unter Umständen eine ganz bedeutende Wucherung von Neuroglia statt; da man Mitosen in Gliazellen vorwiegend in den früheren Stadien findet, so muß man daran denken, daß später weniger eine Vermehrung der Zellen als der Fasern erfolgt. Überhaupt scheint die Vermehrung der Gliazellen durch indirekte Kernteilung sehr langsam vor sich zu gehen, da Mitosen überhaupt selten zu finden sind (s. a. p. 76). Daß die Gliazellen einer Lokomotion fähig sind, das wird durch die Anwesenheit von Spinnenzellen in allen Teilen der Porenlichtung bewiesen.

Wie verhält es sich nun innerhalb der Poren, die von einer mesodermalen Wucherung mehr oder weniger verschont bleiben, und die allmählich von neugebildetem Gliagewebe durchwachsen werden, mit dem eigentlichen Nervengewebe, den Nervenzellen und Nervenfasern?

Was erstere anlangt, so haben wir oben ausgeführt, daß man in den ersten Stadien (in dem Falle, daß die Porenlichtung genügend weit ist) innerhalb der proximalsten Porenabschnitte, also besonders im Bereich der Porenmündungen, häufig einige intakte Ganglienzellen sieht, neben atrophischen und degenerierten. Die atrophischen Zellen erscheinen klein; von Protoplasma ist nur wenig vorhanden, und dieses erscheint sehr dicht; der Kern ist klein, stark färbbar, fast pyknotisch; der Achsencylinderfortsatz kann oft auf längere Strecken hin verfolgt werden, sieht wohlerhalten aus und färbt sich oft etwas stärker als die Achsencylinder von gesunden Nervenzellen. Distalwärts sind die Nervenzellen in den Poren durchweg degeneriert. Das gilt für die ersten Stadien nach der passiven Verlagerung des Nervengewebes in die Poren (s. o.). Später nehmen die degenerativen Veränderungen und der Schwund der Ganglienzellen in den Poren noch größere Ausbreitung an. Niemals haben wir eine Mitose, auch nicht einen „Anlauf" zur Kernteilung, bei einer in die Poren verlagerten Ganglienzelle beobachten können. Wenn also demnach eine Vermehrung der Ganglienzellen in den Poren ausgeschlossen erscheint, so bleibt gleichwohl die auffällige Tatsache, die schon weiter oben berührt worden war, bestehen, daß in späteren Stadien (nach Verlauf von 4, 5, 6 Wochen) innerhalb der Poren, freilich meistens nur in den proximalen Abschnitten, sehr vielgestaltige Ganglienzellen von auffallend verschiedener Größe, oft eigenartig häufchenweise angeordnet, vorkommen (s. Taf. IV Fig. 24). Wir haben schon auseinandergesetzt, daß man angesichts dieser Tatsache zunächst an eine Erholung von primär nur leicht geschädigten, in die Porenmündungen verlagerten Nervenzellen denken kann, und ich möchte hier in erster Linie an die bloß einfach atrophischen Zellen denken. Auch ist zu berücksichtigen, daß bei dem von proximaler in distaler Richtung in den Poren sich bewegenden Wachstum der Glia Ganglienzellen, die ursprünglich am Poreneingang gelegen waren, tiefer in die Porenlichtung verschoben werden können (vgl. Taf. III Fig. 16). Jedenfalls ist in erster Linie daran festzuhalten, daß sich keine Mitosen in den fraglichen Ganglienzellen und Ganglienzellengruppen nachweisen ließen, und daß daher eine Neubildung bzw. Vermehrung der betreffenden Zellen durch Teilung, so sehr die verschiedene Ausbildung der Zellen, ferner das gruppenartige Beisammenliegen, endlich auch die Tatsache des Vorhandenseins zweikerniger Ganglienzellen (Taf. IV Fig. 25 a und b) darauf hinzuweisen scheint, nicht behauptet werden kann.

Wenn wir also auch für eine Neubildung von Ganglienzellen keinen sichern Anhaltspunkt gewinnen konnten, im Gegenteil ganz allgemein an den Ganglienzellen vorwiegend rückläufige Veränderungen beobachteten, so sind wir andrerseits bezüglich der Nervenfasern zu einem ganz klaren Resultate in positivem Sinne gekommen. Erstens sieht man in späteren Stadien des Einheilungsvorganges (immerhin aber relativ

frühzeitig) wohlerhaltene Achsencylinder und markhaltige Nervenfasern in Zonen auftreten, innerhalb welcher primär eine ausgebreitete Degeneration bestand: Dies gilt vor allem für die allernächste Umgebung des Fremdkörpers, innerhalb welcher in späteren Phasen des Heilungsprozesses sehr feine, eigenartig geschlängelte markhaltige Nervenfasern auftraten; man fand sie oft mitten unter den Überresten der im Anschluß an die Einführung des Fremdkörpers zerfallenen Nervenfasern; sie zogen parallel den Seitenflächen des Celloidinstückchens; manchmal waren ihrer mehrere zu einem kleinen Bündelchen vereinigt. Schon diese Beobachtung legte die Vermutung nahe, daß eine Neubildung von Fasern vorhanden war, bzw. daß ein Auswachsen von Nervenfasern von alten Fasern her erfolgte, von alten Fasern, die durch das Trauma in ihrer Kontinuität unterbrochen wurden, und die vielleicht zuerst eine mehr oder weniger ausgedehnte traumatische Degeneration erlitten hatten. Was zweitens für eine Neubildung von Nervenfasern sprach, war folgendes: Bei jenen kleinen Erweichungsherden, die, wie oben beschrieben, mit Bildung einer vorwiegend gliösen Narbe heilten, sah man in späteren Stadien wohlerhaltene markhaltige Nervenfasern von verschiedenen Seiten gegen die Narbe heranziehen, wobei die periphersten Endigungen dieser Nervenfasern manchmal ziemlich weit in die gliöse Narbe hineinreichten und dabei häufig kolbige oder knopfförmige Anschwellungen darboten. Ich habe die Vermutung, daß nackte Achsencylinder noch viel tiefer in die gliöse Narbe hineinzogen, kann aber leider dafür einen strikten Beweis nicht erbringen, da wir zurzeit keine elektive Achsencylinderfärbung besitzen, welche sehr feine marklose Fasern im Gehirn mit Sicherheit zur Darstellung brächte. Wenigstens gibt es keine Methode, die für Untersuchungen der Art, wie die vorliegende, zu brauchen wäre. Ich habe die meisten bekannteren Achsencylinderfärbungen probiert, die zum Teil für das Rückenmark ausgezeichnete Resultate geben, im Gehirn des Kaninchens aber nichts Befriedigendes leisten. Wenn ich also auch geneigt bin, dem Auswachsen der Achsencylinder eine noch größere Bedeutung zuzuschreiben, als ich es bis jetzt exakt nachzuweisen imstande bin, so genügten doch andrerseits schon die Markscheidenfärbungen, um mehr als wahrscheinlich zu machen, daß im Bereich von kleinen Erweichungen, die durch Gliawucherung heilen, ein Längenwachstum der in ihrer Kontinuität unterbrochenen Nervenfasern vorkommt. Drittens konnte für eine Neubildung von Nervenfasern folgende Beobachtung geltend gemacht werden: In den oberen Schichten der Hirnrinde, in der nächsten Umgebung der oben erwähnten Pianarbe, also in einer Zone, in der zuerst ausgebreitete Degeneration bestand, traten in späteren Stadien der Heilung feine markhaltige, nach verschiedenen Richtungen verlaufende Nervenfasern auf; unter diesen fielen besonders tangentiale Fasern auf, die bis dicht an

die Pianarbe heranzogen und sich dann von hier wieder bogenförmig zurückwandten.

Ganz sicher wird aber das Vorhandensein einer Nervenfaserregeneration festgestellt durch die Beobachtung **des Verhaltens der Nervenfasern innerhalb der Poren.** Daß bei den passiven Verlagerungen des Hirngewebes in die Poren vor allem die Nervenfasern der Degeneration anheimfallen, das wurde oben genauer dargestellt. Es wurde auch auseinandergesetzt, daß in späteren Stadien eine größere Reihe der Poren von neugebildeter, charakteristisch parallel strukturierter, sehr dichter, faseriger Glia durchwachsen wird. Gerade in solchen Poren nun, in welchen die Glia zur Herrschaft kommt, wenn ich so sagen darf, findet sich nun schon relativ frühzeitig ein reichliches Auswachsen von Achsencylindern und markhaltigen Nervenfasern (Taf. I Fig. 8 a, Taf. II Fig. 10 a, 14, Taf. III Fig. 15 a u. b, 16 b, 17, 18, 21). Schon nach Verlauf von 14 Tagen (Taf. II Fig. 10 a) sieht man von der Porenmündung aus sehr feine Achsencylinder und ebenfalls sehr feinkalibrige, oft eigenartig geschlängelte markhaltige Nervenfasern tiefer in die Pore hineinziehen. Je tiefer später die Glia reicht, desto tiefer ziehen auch die markhaltigen Nervenfasern bzw. Achsencylinder in die Pore hinein. Man sieht manchmal, wenn auch nicht häufig, ganze Bündelchen von geschlängelten markhaltigen Nervenfasern (s. Taf. III Fig. 18), die aus dem umgebenden Hirngewebe in die Pore hinein abzweigen; falls diese Nervenfasern vorher parallel den Seitenflächen des Fremdkörpers verlaufen, zeigen sie starke seitliche Abbiegungen an den Porenöffnungen; andere dieser Nervenfasern ziehen schon in transversaler Richtung durch die Hirnrinde und strahlen in die Poren ohne nennenswerte Deviationen ein. Aber nicht nur von nicht nachweisbaren Zentren her ziehen Nervenfasern in die Poren hinein, sondern vielfach findet man Nervenfasern mit Ganglienzellen, die in der Nähe der Porenmündung liegen, in direktem Zusammenhang (Taf. III Fig. 16). Sind noch Überreste des früheren Nervenzerfalls in den Poren vorhanden, so sieht man nun die jungen Nervenfasern mitten durch die Zerfallsreste hindurchziehen und oft weit über das Zerfallsgebiet hinaus, zusammen mit der neugebildeten Glia, in die distalen Abschnitte der Poren sich forterstrecken. Wenn sie sich schließlich in der neugebildeten Glia verlieren, dann sieht man eine Verjüngung der (ohnehin schon sehr feinen) Fasern zu ganz feinen Reiserchen; die parallele Richtung der Fäserchen wird aufgegeben, und es bilden dann die letzten Endigungen häufig ein sehr unregelmäßiges Durcheinander, indem sie sich vielfach überkreuzen und nach den verschiedensten Richtungen verlaufen. Durch diese Überkreuzungen kommen vielfach Bilder zustande, die für Teilungen der Endigungen gehalten werden können (s. Taf. III Fig. 17, 18, 21); jedoch sind sichere gabelige Teilungen sehr selten zu beobachten; auf Figur 12 b (Taf. II) habe

ich eine solche abgebildet. Achsencylinderfärbungen, die freilich immer mehr oder weniger die Glia mitfärben, zeigen in manchen Poren eine ganz auffallend große Menge feiner, parallel gerichteter Neuraxonen, die mit der parallel faserigen neugebildeten Glia zusammen tief in die Poren hineinziehen (Taf. II Fig. 14, Taf. III Fig. 16). Die meisten dieser Achsencylinder sind sehr fein, so daß sie nur schwer von den Gliafibrillen unterschieden werden können, um so schwerer, weil die Struktur des ganzen in den Poren neugebildeten Gewebes sehr dicht und gleichmäßig parallelfaserig ist. Ich bin auch hier der Überzeugung, daß noch viel mehr nackte Achsencylinder in den Poren vorhanden sind, als markhaltige Fasern, und daß erstere auch noch tiefer mit der Glia in die Poren hineinziehen, als letztere. Immerhin habe ich auch Bilder gesehen, wo eine nahezu völlige Durchwachsung der Poren mit markhaltigen Fasern zu beobachten war (Taf. III Fig. 21). Überhaupt, je weniger das mesodermale Gewebe in den Poren mitkonkurrierte, je ausschließlicher die Gliawucherung das Feld beherrschte, desto reichlicher war auch das Einwachsen von Nervenfasern in die Poren. Wo Bindegewebe zur Entwicklung gekommen ist, da ist es mit der Regeneration des Gliagewebes und der Nervenfasern überhaupt ein für allemal zu Ende. In fertigem Bindegewebe fand ich überhaupt niemals Nervenfasern vor, und nur in den Fällen, wo in den Poren Glia und Bindegewebe aneinander grenzen (s. o. p. 68), kann man, solange der Raumkampf zwischen beiden Geweben noch im Gange ist und solange das Bindegewebe noch zelligen Charakter hat, ganz vereinzelte junge markhaltige Fasern zusammen mit Gliafasern in das Gebiet des mesodermalen Gewebes sich hineinerstrecken sehen.

Die Tatsache einer Neubildung von Nervenfasern innerhalb der Poren erhält noch eine wesentliche Stütze durch die Beobachtung, daß selbst in sehr feinen Spalten von z. B. 0,02 und 0,01 mm im Durchmesser, in denen sicher alles etwa passiv eingepreßte Nervengewebe völlig zerfällt, in späteren Stadien parallel gerichtete, sehr feine Nervenfasern vom Charakter der geschilderten neugebildeten vorkommen. Hierbei sieht man auch, wie sich die schmale Markscheide der neugebildeten Fasern gegen das periphere Ende allmählich verjüngt, und wie schließlich der nackte Achsencylinder zum Vorschein kommt (Taf. II Fig. 13 a). Es folgt also die Bildung der Markscheide der Entwicklung des Achsencylinders zeitlich etwas nach. Die jungen Nervenfasern waren in diesem Fall von großen langgestreckten Zellen begleitet, deren Herkunft nicht genau zu bestimmen war. Es kamen auf diese Weise Bilder zustande, wie sie Stroebe von auswachsenden Fasern der Rückenmarkssubstanz beschrieben hat. Ein Teil der in so feinen Poren eingewachsenen Achsencylinder zeigte Zerfall, und zwar einen sehr eigen-

artigen Zerfall in perlschnurartig hintereinander gereihte Kügelchen (Taf. II Fig. 13 b).

Ein weiterer Punkt ist für die Beurteilung der Neubildung von Nervenfasern in Poren nicht unwichtig: Wenn nämlich, was vorkommt, die Lichtung der Pore an einer umschriebenen Stelle sich beträchtlich verengt, so rücken die parallel gerichteten Nervenfasern eng zusammen, um durch die Stenose durchzuziehen und dann hinter der Stenose in der weiter gewordenen Pore sich wieder mehr voneinander zu entfernen (Taf. III Fig. 15 b).

Wie oben bemerkt, finden sich neugebildete Fasern schon ziemlich reichlich nach 14 Tagen; in den Experimenten von 3-, 4-, 5 wöchentlicher Dauer findet man in manchen Poren außerordentlich viel Achsencylinder und neugebildete Nervenfasern inmitten der neugebildeten Glia in den Poren vor. Präparate aus späterer Zeit zeigen, daß die eingewachsenen Fasern auch wieder sekundär zerfallen können, und zwar um so reichlicher, je mächtiger und dichter die Gliawucherung wird; man sieht dann die distalen Abschnitte der in den Poren befindlichen Nervenfasern varikös aufgetrieben oder schollig zerfallen. Immerhin finden sich aber auch noch nach 7 Wochen neugebildete Fasern gelegentlich sehr reichlich und tief in den Poren vor.

Es findet also unter den gegebenen Versuchsbedingungen sowohl eine Neubildung von Glia, als von Achsencylindern bzw. markhaltigen Nervenfasern statt. Dieses Resultat ist gewiß nicht nur der besonderen Versuchsanordnung zu danken, sondern beruht zu einem nicht geringen Teil auch auf dem tadellosen Heilungsverlaufe, den wir in allen Fällen durch streng anti- bzw. aseptisches Vorgehen bei den Operationen erreichten. Je stärker die primäre Läsion, je völliger und je ausgedehnter die Zerstörung des Hirngewebes ausfällt, je mehr sich also Zerfallsprodukte, auf den Blutgefäßbindegewebsapparat irritierend (chemotaktisch) wirkende Substanzen anhäufen, desto bedeutender ist die Rolle, welche das mesodermale Gewebe bei der Einheilung des Fremdkörpers spielt. Für diese Rolle sind aber auch noch andere Verhältnisse maßgebend, die sich zum Teil einer sicheren Beurteilung entziehen (vgl p. 69). Von Wichtigkeit ist selbstverständlich auch ein rein örtliches Moment: Die physiologische Entwicklung des Blutgefäßbindegewebsapparates an einem oder dem anderen Ort ist z. B. gewiß von einiger Bedeutung für den Verlauf des ganzen Prozesses; wieviel und was für Blutgefäße an einem Orte sind, wieviel Bindegewebe vorhanden ist, und in welcher Weise Blutgefäße und Bindegewebe angeordnet sind, das ist von Wichtigkeit. Da sich im Gehirn, speziell in der Hirnrinde, überhaupt wenig mesodermales Gewebe findet, so sahen wir bei unseren Experimenten die größte Masse des überhaupt gebildeten gewöhnlichen Bindegewebes von der Pia aus geliefert. Wo sich sonst im Laufe der Heilung in der Hirnsubstanz

Bindegewebe entwickelte, da trat überall der Zusammenhang mit den Gefäßen sehr deutlich hervor. Je ausgedehnter nun die primäre Läsion war, desto mehr Gefäße waren in ihren Bereich gezogen, desto ausgedehnter war dann auch die von den Gefäßen aus später erfolgende Bindegewebswucherung. Aber nicht nur quantitativ ist, wie schon oben bemerkt, die Größe der primären Läsion zu beurteilen, sondern auch qualitativ. Ist die Schädigung des Hirngewebes so stark, daß die ganze nervöse Substanz, einschließlich der Glia, zugrunde geht, dann ist das Überwiegen des mesodermalen Gewebes bei der Heilung um so verständlicher, als die vorliegenden Experimente uns gelehrt haben, daß die produktiven Prozesse von seiten des nervösen Gewebes, also speziell der Glia, viel langsamer sich abspielen, als von seiten des Blutgefäßbindegewebsapparates. Es hat also der Ausfall der primären Schädigung des Hirngewebes einen großen Einfluß auf den Ablauf der darauffolgenden reaktiven Vorgänge. Da bei unseren Experimenten durch die Einführung des Fremdkörpers die in Betracht kommenden Hirnteile nicht alle in gleicher Weise geschädigt wurden, so war auch der Heilungsverlauf an den verschiedenen Stellen in der Umgebung des Fremdkörpers auffallend verschieden: Hier blutige Erweichung durch die direkte Wirkung des Trauma, dort nur geringe Kompression durch den Fremdkörper, hier ein ödematöser Zustand des Hirngewebes mit Zerfall der Nervenfasern, aber Erhaltenbleiben der nur leicht auseinandergezerrten Glia, dort eine Verlagerung des Hirngewebes in die Poren des Fremdkörpers hinein mit Zugrundegehen der Nervenfasern und Ganglienzellen und mehr oder weniger hochgradiger Schädigung der Glia.

Waren an einer Stelle die Bedingungen gegeben, welche die Beteiligung des mesodermalen Gewebes in den Hintergrund rückten, oder fast ausschlossen, dann konnte die Wucherung der Glia im Laufe der Einheilung des Fremdkörpers einen bedeutenden Grad erreichen. Die Gliazellen vergrößerten sich und verwandelten sich in oft sehr mächtige, viele Ausläufer tragende Zellen; die Fortsätze dieser Zellen waren von sehr verschiedenem Kaliber; sie bildeten ein sehr dichtes, sehr unregelmäßiges Fasergewirr, in welchem gerade die verschiedene Dicke der Fasern auffiel. Daß es sich dabei nicht um eine einfache Hypertrophie präexistierender Zellen handelte, sondern auch um eine echte Hyperplasie, das konnte nicht nur aus der Masse der an einem bestimmten Orte auftretenden derartigen Zellen entnommen werden, sondern das ging auch aus dem Befund von mehrkernigen Gliazellen und von Mitosen in sicheren, verästelten Gliazellen hervor (Taf. IV Fig. 26). Wir haben Mitosen allerdings nur selten gesehen; das liegt zunächst daran, daß die Vermehrung und Teilung der Gliazellen sicher ziemlich langsam erfolgt, jedenfalls bedeutend langsamer als die der mesodermalen fixen Zellen; zweitens ist es sehr schwer, zum Teil sogar unmöglich, unter den an einer Stelle anwesenden und sich teilenden Zellen mit Sicherheit

die Provenienz der einzelnen Elemente zu bestimmen, zumal man eben immer auch berücksichtigen muß, daß auch eine mitten im Nervengewebe, entfernt von Gefäßen etc. liegende Mitose nicht mit Sicherheit auf ein nervöses Element bezogen werden kann, weil die Durchwanderung des Hirngewebes seitens der mesodermalen Zellen eine große Rolle spielt. Meine Versuche, einen bestimmten Mitosentypus für die Gliazellen herauszufinden, sind gerade daran gescheitert, daß ich nicht genügend viel sichere Gliamitosen zu der vergleichenden Untersuchung auffinden konnte. Diese Schwierigkeit der Unterscheidung der einzelnen Mitosen ist einer quantitativen Beurteilung der gliösen Hyperplasie um so ungünstiger, als, wie ich glaube, die Vermehrung der Gliazellen durch Teilung hauptsächlich zu einer Zeit erfolgt, wo auch in dem mesodermalen Gewebe noch reichlich Mitosen sich abspielen, während das Wachstum der neugebildeten Gliazellen, ihre Vergrößerung, die Bildung der Fortsätze etc. in den späteren Stadien des Heilungsprozesses erfolgen, wenn vor allem die Wanderzellen wieder größtenteils verschwunden sind. Damit steht nicht in Widerspruch, daß das Wachstum der präexistierenden Gliazellen, deren Umwandlung zu den sogenannten Spinnenzellen, also die eigentliche Hypertrophie der gliösen Elemente, schon ziemlich frühzeitig erfolgt. Die Hypertrophie kann der numerischen Hyperplasie vorangehen, muß es aber wohl nicht immer. Jedenfalls sind Teilungsfiguren in den fortsatzreichen großen Gliazellen sehr selten zu finden, was dafür spricht, daß die Gliazellen im Augenblick der Teilung häufig fortsatzlos, abgerundet sind; um so weniger sind sie dann von anderen Zellen sicher zu unterscheiden. Alles in allem kann man aber in Hinblick auf den, wenn auch seltenen Befund von Mitosen in sicheren, verästelten Gliazellen und auf andere oben angeführte Momente behaupten, daß die progressiven Prozesse im Gliagewebe nicht nur in einer einfachen Hypertrophie, sondern auch in einer numerischen Hyperplasie bestehen. Kleine Erweichungsherde, ferner auch räumlich ausgedehntere Läsionen des Nervengewebes, sofern sie nur vorwiegend die empfindlicheren eigentlichen nervösen Elemente, die Ganglienzellen und Nervenfasern, weniger die Glia, zugrunde richten, können völlig oder fast völlig ohne Beteiligung des mesodermalen Gewebes, rein durch eine Produktion der Glia heilen. Auch erfolgt überall da eine Vermehrung der Glia, wo mesodermales Bindegewebe sich innerhalb der Nervensubstanz neugebildet hat, und zwar in der nächsten Umgebung des entstehenden Bindegewebsherdes. Hier gilt es die Hirnsubstanz durch eine gliöse Grenzschicht gegen das Bindegewebe dauernd abzuschließen (Grenzsklerose). Am schönsten und reinsten ließ sich die Glianeubildung innerhalb mancher Poren verfolgen, wo sie gelegentlich zu einer Wiederherstellung der durch den Fremdkörper unterbrochenen Kontinuität des nervösen Gewebes führte, indem eine Pore von einer Mündung

bis zur anderen von Gliagewebe völlig durchwachsen wurde. Hier und da war die Glia in den Poren (abgesehen von den neugebildeten Gefäßen) zur Alleinherrschaft gekommen. Besonders interessant war diese Glianeubildung in den Poren dadurch, daß die Wucherung jedesmal am Anfange, also an der Mündung der Pore begann, wo sich in späteren Stadien massenhaft fortsatzreiche Spinnenzellen zeigten, deren Ausläufer ein dichtes und wirres Fasernetz bildeten; die Ausläufer der Zellen richteten sich dann gegen die distalen Abschnitte der Pore hin überaus regelmäßig parallel, so daß dann auf das unregelmäßige Faserwerk an der Porenmündung eine sehr dichte parallelfaserige Glia weiter nach dem Innern der Pore hin folgte. Es kann also auf Grund unserer Versuche keinem Zweifel unterliegen, daß in die Poren des Fremdkörpers hinein, und zwar sowohl in die gröberen als in die feinen, eine unter Umständen sehr bedeutende Glianeubildung erfolgt. Die Wucherung geht von den proximalen Abschnitten der Poren bzw. von der Umgebung der Porenmündung aus; später sind die Poren mehr oder weniger tief, manchmal auch völlig von neugebildeter Glia ausgefüllt, von Glia, die schon allein an ihrer eigenartig parallel streifigen dichten Beschaffenheit mit Sicherheit als neugebildete erkannt werden kann.

Haben unsere Versuche also die Bedeutung der Gliaregeneration bei der Wundheilung ins rechte Licht gerückt, so sind sie andrerseits auch imstande, auf die bisher nicht entschiedene Frage Antwort zu geben, ob auch im Gehirn, ähnlich wie im Rückenmark, nach Kontinuitätsunterbrechung der Nervenfasern, ein Auswachsen der Fasern von den Stümpfen her erfolgt oder nicht. Diese Frage konnten wir in positivem Sinne und mit aller Sicherheit entscheiden. Schon die Tatsache, daß wir in späteren Stadien markhaltige Nervenfasern, oft von außerordentlicher Feinheit des Kalibers und mit eigenartig geschlängeltem Verlauf, in Gebieten fanden, in welchen primär eine mehr oder weniger ausgedehnte Degeneration vorhanden war, wies auf die Möglichkeit einer Neubildung von Fasern hin (s. o.). Am wichtigsten waren jedoch in dieser Beziehung wiederum die Verhältnisse innerhalb der Poren. Wie erwähnt wurde in viele Poren hinein Nervengewebe passiv verlagert, förmlich eingepreßt. Bei diesen Einpressungen wurden die Nervenfasern der Hirnrinde und Marksubstanz in ganz bestimmter Weise von ihrem normalen Verlauf abgelenkt und schließlich in ihrer Kontinuität unterbrochen (s. die schematische Figur S. 31).

Der ganze Mechanismus der Hirneinpressungen in die Poren schafft nun, wie mir scheint, besonders günstige Bedingungen für die Klarstellung der später sich einstellenden Neubildungsvorgänge an den durchrissenen Nervenfasern. Es degenerieren, wie oben beschrieben, zunächst jedesmal die eingepreßten und in ihrer Kontinuität unterbrochenen Nervenfasern innerhalb der Pore völlig; die Degeneration läßt sich, nebenbei bemerkt, bei vielen Fasern auch weit nach aufwärts und

abwärts außerhalb der Pore verfolgen. Nur im Bereich der Porenmündung kann man sehen, daß sich vereinzelte Stümpfe ziemlich gut erhalten; dies gilt aber mehr von den Achsencylindern als von den Markscheiden. Wir haben nun nach Ausbildung der sehr rasch sich abspielenden Degeneration eine Reihe von Nervenfaserstümpfen im Bereich der Porenmündung, von denen aus eine Neubildung im Sinne der Richtung der degenerierten peripheren Faserabschnitte erfolgen kann. Diese Neubildung kann um so ungestörter sich abspielen, als innerhalb der betreffenden Poren außer Zerfallsprodukten der Nervenfasern (und Wanderzellen) sich häufig nichts anderes mehr vorfindet als Glia. Und von dieser wurde oben geschildert, daß sie relativ bald in progressive Entwicklung gerät und schließlich die ganze Pore mit neuem Gewebe auszufüllen imstande ist. Es kann also die etwa angestrebte Regeneration der Nervenfasern um so ungestörter von statten gehen, als sich kein fremdartiges Gewebe dazwischen schiebt, also vor allem kein mesodermales Bindegewebe. Die Neubildung der Nervenfasern kann in neugebildete Glia, also in ein kongeniales Gewebe hinein erfolgen bzw. es geht die Neubildung beider Gewebe Hand in Hand miteinander. Das halte ich für ein sehr wichtiges Moment. Wir sahen denn auch, daß überall da, wo in den Poren aus irgend welchen Ursachen mesodermales Gewebe in nennenswerter Menge zur Entwicklung kam, sowohl die Neubildung von Glia als von Nervenfasern hintan gehalten wurde. In den Fällen, in welchen wir den Fremdkörper völlig perforierende Poren von einer Mündung bis zur anderen von Gliagewebe durchwachsen sahen (s. o.), sahen wir auch die neugebildeten markhaltigen Nervenfasern sehr tief in die Poren hineinziehen; völlig perforierende markhaltige Fasern habe ich nicht gesehen, wohl aber marklose. Es schienen überhaupt bei den gewöhnlichen Achsencylinderfärbungen immer viel mehr Nervenfasern in den Poren vorhanden zu sein, als es die Markscheidenfärbungen anzeigten; da aber in den späteren Stadien die Poren von sehr dichter parallelfaseriger Glia ausgefüllt waren, gelang es nicht immer mit aller Sicherheit, zwischen feinen Achsencylindern und Gliafasern zu unterscheiden.

Um es noch einmal kurz zusammenzufassen, was mich veranlaßt, von einer reichlichen Neubildung markhaltiger Nervenfasern innerhalb der Poren zu sprechen, so waren hierfür folgende Punkte maßgebend: 1. Das Auftreten parallel gerichteter markhaltiger Nervenfasern innerhalb der Poren, in welchen ja, wie gesagt, alle passiv hineinverlagerten Nervenfasern zunächst zugrunde gingen. 2. Das Auftreten solcher parallel gerichteter Fasern nicht nur in den proximalen Teilen der Poren, sondern auch in deren distalen Abschnitten. Während man im ersten Falle bei großer Skepsis noch daran denken mochte, daß es sich um passiv eingedrängte, aber erhalten gebliebene oder

wieder erholte präexistierende Fasern handeln konnte, ist das für den zweiten Fall ganz ausgeschlossen. Dazu kommt die Beobachtung, daß, falls Reste der Zerfallsprodukte der passiv verlagerten Fasern noch in der Pore vorhanden waren, die neugebildeten Fasern nicht nur zwischen den Zerfallsprodukten, sondern auch noch über die Zone der Zerfallsprodukte hinaus vorhanden waren. 3. Das Vorkommen der markhaltigen, parallel gerichteten Nervenfasern innerhalb neugebildeter, ebenfalls parallelfaseriger Glia. 4. Das Aussehen der neugebildeten Fasern, die sich von den präexistierenden Nervenfasern der Hirnrinde durch die Feinheit ihres Kalibers, sowie oft durch eine eigenartige, starke Schlängelung auszeichneten. 5. Das Auftreten kleiner Bündelchen derartig fein geschlängelter Fasern, die in dem die Pore umgebenden Hirngewebe gefunden wurden, und die sich ziemlich tief in die Pore hinein verfolgen ließen. 6. Der Übergang der markhaltigen Nervenfasern in den distalen Abschnitten der Poren in äußerst feine Endigungen, die nach den verschiedensten Richtungen in der neugebildeten Glia verliefen, so daß die proximal parallel gerichteten Fasern distalwärts in ein unregelmäßiges Gewirr sich auflösten. Die Endigungen zeigten hier und da kolbige oder knopfartige Anschwellungen. 7. Das (wenn auch seltene) Vorkommen von gabeligen Teilungen der markhaltigen Nervenfasern in den Poren. 8. Das Vorkommen von neugebildeten markhaltigen Nervenfasern und Achsencylindern in sehr feinen Poren und Spalten, in welchen ein Erhaltenbleiben etwa passiv verlagerter Nervenfasern gar nicht möglich war. Hierzu die Beobachtung, daß in Poren, welche proximal weit, distal aber sehr eng waren, oder welche ganz umschriebene starke Verengerungen der Lichtung aufwiesen, daß auch in solchen Poren parallel gerichtete markhaltige Nervenfasern aus den weiteren in die engeren Porenabschnitte oder durch die Stenosen hindurchzogen.

Ich brauche wohl nicht besonders darauf hinzuweisen, daß die beobachtete Neubildung von markhaltigen Nervenfasern für die Auffassung derjenigen Autoren spricht, welche die Bildung der Achsencylinder und Markscheiden bei der Regeneration peripherer Nerven von den zentralen Stümpfen der unterbrochenen Fasern ausgehen lassen, welche also der SCHWANN'schen Scheide eine ausschlaggebende Bedeutung nicht zuerkennen. Im Gehirn fehlen ja den Nervenfasern eigene Scheiden überhaupt; hier vollzieht sich die Regeneration, wie unsere Versuche klar ergeben haben, von den Stümpfen der durchrissenen Nervenfasern her. Der mehr oder weniger ausgedehnt in den durchrissenen Nervenfasern sich entwickelnden „traumatischen Degeneration" folgt die Regeneration im Sinne eines Längenwachstums, das von den mit ihren Zentren noch in Verbindung stehenden Stümpfen ausgeht; die Achsencylinder wachsen voran, die Bildung der Markscheiden folgt in geringem zeitlichen

Zwischenraum. Zwar habe ich in feinen Poren junge markhaltige Nervenfasern von großen langgestreckten Zellen begleitet gesehen (s. Taf. II Fig. 13 c), von Zellen, deren Herkunft mit Sicherheit nicht zu bestimmen war; aber das war nicht konstant. Es kann also die mit ihrem normalen Zentrum verbundene Nervenfaser nach Kontinuitätstrennung auswachsen, Achsencylinder und Markscheide bilden, ohne daß andere Zellen dabei eine wesentliche Rolle spielten. Die Tatsache, daß diese Neubildung nur in Glia hinein erfolgt, deutet allerdings darauf hin, daß das Gliagewebe von einigem Einfluß für die Nervenregeneration ist.

Unsere Untersuchungen haben also zu dem Resultate geführt, daß eine Neubildung von Nervenfasern im Gehirn in dem Sinne vorkommt, daß von den zentralen Stümpfen durchrissener Nervenfasern ein Längenwachstum ausgeht.

Nervenzellen werden nicht neugebildet; wenigstens hatte ich keine sicheren Anhaltspunkte dafür. Einige sehr eigenartige Mitosen, die ich in den ersten Stadien des Heilungsprozesses fand, schienen mir nach der Lage der Verhältnisse Ganglienzellen anzugehören; doch war das nicht mit Sicherheit zu behaupten. Jedenfalls gingen aus diesen Kernteilungen keine typischen neuen Ganglienzellen hervor. Im Gegenteil überwogen in den ersten Stadien die degenerativen Erscheinungen an den Ganglienzellen so bedeutend, daß der Gedanke an eine progressive Leistung von seiten dieser Zellen gar nicht aufkommen konnte. Jedenfalls ist festzuhalten, daß mitotische Vorgänge, die zur Entwicklung neuer Ganglienzellen führten, nicht beobachtet werden konnten. Eine Täuschung bezüglich dieses Punktes ist möglich, da manche der neugebildeten, großen, protoplasmareichen, Fortsätze tragenden Gliazellen morphologisch Ganglienzellen sehr ähnlich sehen können, zumal auch der Kern sich nicht selten dem Aussehen der Ganglienzellenkerne nähert.

Auch an Ependymepithelien und Plexusepithelien wurden mitotische Vorgänge nicht beobachtet (s. Taf. I Fig. 3a, h, i). Die Ependymepithelien zeigten, soweit sie in den Bereich des Fremdkörpers kamen, nur rückläufige Erscheinungen (Abplattung, Atrophie, Degeneration und Schwund). Lag der Fremdkörper in einem Hirnventrikel und war er hier von neugebildetem Bindegewebe umhüllt, so setzte sich weder das Ependymepithel noch das Epithel der etwa mit dem Fremdkörper verwachsenen Plexusfalten auf das umhüllende Bindegewebe fort. Die subependymäre Gliaschicht zeigte aber gegebenen Falls besonders intensive zellig-faserige Hyperplasie.

So komme ich denn zum Schluß. Ich kann mich auf Grund der vorliegenden Untersuchungen den Autoren nicht anschließen, welche der Glia eine untergeordnete und nur sehr unbedeutende Rolle bei Regenerationsvorgängen im Gehirn zuschreiben. Ich bin vielmehr mit Coën, Sanarelli, Friedmann, Marinesco, Tedeschi, Grunert, Enderlen Wiegert, E. Müller u. A. der Meinung, daß — allerdings unter be-

sonderen Umständen — die Glia einer ganz bedeutenden Wucherung fähig ist, und daß durch die Gliaregeneration gelegentlich auch eine Wiederherstellung der unterbrochenen Kontinuität des Hirngewebes erfolgen kann. Zweitens muß ich denjenigen Autoren (STROEBE, SMIGRODSKI, FÜRSTNER u. KNOBLAUCH, KERESZTSZEGHY u. HANNS, TSCHISTOWITSCH, GRUNERT u. A.) beipflichten, welche eine Neubildung echter Ganglienzellen im Hirn und Rückenmark durch mitotische Teilung in Abrede stellen, zugleich mich aber auch den Forschern anschließen, welche einen „Anlauf" in progressiver Richtung zugeben (COËN, SANARELLI, FRIEDMANN, ENDERLEN, MARINESCO), ein Anlauf, der aber nicht zur Entwicklung typischer Ganglienzellen führt. Drittens bin ich imstande die Frage, ob Nervenfasern sich im Gehirn neubilden können, eine Frage, welche die letzte größere experimentelle Untersuchung auf diesem Gebiet (TSCHISTOWITSCH) noch offen lassen mußte, und welche andere Autoren direkt verneinten, in positivem Sinne zu entscheiden. Und das letztere ist das Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit.

Nachtrag.

Nach Absendung des Manuskripts konnte ich noch zwei weitere Fälle untersuchen: es waren das die Kaninchen XII (25. V. bis 8. IX. 03 = 15 Wochen 1 Tag) und Kaninchen VIII (29. V. bis 25. XI. 03 = 25 Wochen 5 Tage, also fast ein halbes Jahr). Die Untersuchungsergebnisse dieser zwei Fälle bilden eine völlige Bestätigung und willkommene Ergänzung der in dieser Arbeit niedergelegten Resultate. Ich werde an anderer Stelle darauf zurückkommen.

Erklärung der Abbildungen.

Die Färbung der Originalpräparate ist bei den einzelnen Figuren jedesmal erwähnt. Bei der Reproduktion sind aus technischen Gründen vielfache Modifikationen vorgenommen worden.

Tafel I.

Fig. 1. Übersichtsbild. Vergr. $^{25}/_{1}$. Kaninchen XI. 4 Tage. Wirkliche Porenweite 0,02—0,16 mm im Durchmesser. Der Fremdkörper erscheint weiß, ungefärbt. *a* Normale Pia. a_1 Gewucherte Pia, in erweichte Hirnmasse einwachsend. *b* Blutungen und Zellanhäufungen (traumatische Erweichungen). *c* Komprimiertes Hirngewebe mit atrophischen und degenerierten

Ganglienzellen. Degenerierte Ganglienzellen sieht man auch an anderen Stellen in der Umgebung des Fremdkörpers; sie sind an der dunklen Färbung erkenntlich. *d* Die Poren des Fremdkörpers mit Blut und erweichter Hirnmasse erfüllt. Färbung nach VAN GIESON.

Fig. 2. Übersichtsbild. Vergr. $^{83}/_{1}$. Kaninchen VI. 10 Tage. Wirkliche Porenweite 0,03—0,27 mm im Durchmesser. Fremdkörper weiß. *a* Normale Pia. *b* Die Pianarbe, welche nach Substitution des zerstörten Hirngewebes bis auf die Oberfläche des Fremdkörpers reicht. *c* Grenze zwischen Hirnrinde und Marksubstanz. *d* Komprimiertes Hirngewebe. *e* Größere Poren, in welche Hirngewebe eingepreßt ist. Man sieht (in der Reproduktion nicht gut gelungen!) die Auflockerung des eingepreßten Gewebes, die blaß gefärbten Kerne bzw. den Zerfall besonders in den distalen Abschnitten der Einpressungen. Die eingepreßte Glia hat sich zum Teil erhalten bzw. bereits vermehrt. Auf das eingepreßte Nervengewebe folgt weiter distal (rot gefärbtes) Bindegewebe, welches den Einpressungen kappenförmig aufsitzt. *f* Eine Pore, in welcher distal Zerfall des eingepreßten Nervengewebes zu sehen ist; proximal, an der Porenöffnung sieht man die Stümpfe erhaltener Nervenfasern. *g* Eine feine Pore, von Bindegewebe bzw. einem Blutgefäß durchwachsen. Färbung nach VAN GIESON.

Fig. 3. Übersichtsbild. Vergr. $^{22}/_{1}$. Kaninchen I. 3 Wochen. Wirkliche Porenweite 0,01—0,18 mm im Durchmesser. Zur Demonstration der auffallend geringen Reaktion des Hirngewebes gegenüber dem Fremdkörper. *a* Seitenventrikel mit Plexus. Das Ependymepithel hört scharf am Fremdkörper auf. *b* Dritter Ventrikel mit Plexus. *c* Marksubstanz des Gehirns. *d* Ein Ganglion mit einer in Form eines Ovals angeordneten Ganglienzellengruppe. Die Ganglienzellen reichen bis nahe an den Fremdkörper heran; in dessen allernächster Umgebung geringe Degeneration bzw. Schwund der Ganglienzellen. *e* Geringe Zellanhäufung längs der Flanke des Fremdkörpers. *f* Poren, teils mit Bindegewebe, teils mit Nervengewebe erfüllt. *g* Eine größere Pore, welche teils Bindegewebe, teils Gliagewebe mit neugebildeten Achsencylindern enthält. *h* Plexuspapillen mit dem (von Bindegewebe umhüllten) Fremdkörper verwachsen. *i* Unteres Ende des Fremdkörpers, von Bindegewebe umschlossen; dem Bindegewebe sitzen einige in Abstoßung begriffene Epithelien auf. Färbung nach VAN GIESON.

Fig. 4. Übersichtsbild. Vergr. $^{35}/_{1}$. Kaninchen XIII. 5 Wochen. Wirkliche Porenweite 0,06—0,3 mm im Durchmesser. Fremdkörper weiß, ungefärbt. *a* Normale Pia. *b* Gewucherte Pia; das neugebildete piale Bindegewebe ist auch in eine Pore eingewachsen. *c* Grenze zwischen Rinde und Mark des Gehirns. *d* Degenerierte Ganglienzellen in der Umgebung des Fremdkörpers. *e* Feine Poren und Spalten, größtenteils von Bindegewebe durchwachsen. *f* Wanderzellenanhäufung (Körnchenzellen) an Stelle zerfallenen Hirngewebes in der Tiefe einer Pore. *g* Größere Pore, welche proximal Gliagewebe mit Achsencylindern, distal sehr gefäßreiches Bindegewebe enthält. Die Grenze zwischen beiden Geweben noch unscharf. *h* Pore mit Glia als Inhalt. *i* Feinere Poren, in welche Achsencylinder eingewachsen sind; weiter distal folgt gefäßreiches Bindegewebe. *k* Pore, in welcher zahlreiche Gefäße nebst Bindegewebe sichtbar sind. Färbung nach VAN GIESON.

Fig. 5. Kaninchen I. 3 Wochen. Vergr. $^{110}/_{1}$. Substitution des traumatisch erweichten Hirngewebes durch die wuchernde Pia. *a* Die gewucherte Pia, von einkernigen Wanderzellen durchsetzt, Reste von zerfallener Hirnmasse und Körnchenzellen einschließend. Die Pianarbe hat keilförmige Gestalt. *b* Körnchenzellen. *c* Umfangreicher Rest erweichter Hirnmasse.

d Subpiale, sog. zellarme Schicht der Hirnrinde, teilweise von Wanderzellen durchsetzt. *e* Geschrumpfte, degenerierte Ganglienzellen. Färbung nach VAN GIESON.

Fig. 7. Kaninchen IX. 1 Woche. Vergr. $^{180}/_1$. Dargestellt ist der Inhalt zweier Poren nebst angrenzendem Hirngewebe. Wirkliche Weite der zwei Poren an der Mündung 0,2 und 0,08 mm. *a* Zerfallenes, durchblutetes Nervengewebe in den Poren (Einpressung). *b* Riesenzellenartige, große Protoplasmakörper, welche das zerfallene Nervengewebe umschließen und gegen die distalen Partieen der Pore abgrenzen. *c* Gewucherte Bindegewebszellen an der Grenze zwischen zerfallenem und normalem Hirngewebe im Bereich der Porenmündungen. *d* Ganglienzellen. *e* Mitose, vermutlich in einer Gliazelle. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 7a. *α* und *β* Große protoplasmatische, vielkernige Gebilde, in den Poren wachsend. Vergr. $^{180}/_1$.

Fig. 8. Kaninchen IX. 1 Woche. Verg. $^{110}/_1$. Inhalt einer Pore nebst angrenzendem Hirngewebe. Wirkliche Weite der Pore an der Mündung 0,16 mm. *a* Porenmündung. Hier sieht man sehr viele in die Pore hineinreichende Achsencylinder. *b* An den Fremdkörper angrenzendes Hirngewebe. *c* Gliagewebe, in regressiver Veränderung, mit sehr weiten, leeren Maschen. *d* Eigenartige Spinnenzellen mit dunkelgefärbten, wie geschrumpften Kernen und schmalem Protoplasmaleib (atrophische Formen). *e* Große protoplasmareiche Spinnenzellen mit großen, hellen, bläschenförmigen Kernen. *f* Bindegewebe, welches sich distal in der Pore an das Gliagewebe anschließt. Färbung nach VAN GIESON.

Tafel II.

Fig. 6. Kaninchen XI. 4 Tage. Vergr. $^{370}/_1$. Eine Pore von 0,07 bis 0,11 mm Durchmesser. Sie ist erfüllt mit eingepreßtem Hirngewebe: *a* Zerfallene Nervenfasern. *b* Rote Blutkörperchen. *c* Körnig zerfallene Glia. *d* Wanderzellen. Färbung: Karmin-PAL.

Fig. 9. Kaninchen VI. 10 Tage. Vergr. $^{140}/_1$. Inhalt einer Pore des Fremdkörpers nebst umgebendem Hirngewebe (*H*). Bei *M* die Mündung der Pore. Wirkliche Weite der Porenmündung 0,4 mm, tiefer 0,2 mm. *G* Ganglienzellen. In der Pore netzförmige, ziemlich weitmaschige Glia mit einigen (z. T. atrophischen) Spinnenzellen in den proximalen Abschnitten; distal erscheint die Glia körnig.

Fig. 10. Kaninchen III. 2 Wochen. Vergr. $^{190}/_1$. Inhalt einer Pore. Wirkliche Weite der Pore an der Mündung *M* 0,11 mm. Bei *a* massenhaft wohlerhaltene markhaltige Nervenfasern, die sich nach rechts hin zu sehr feinen Fäserchen verjüngen; die Enden der Fasern verlaufen nach verschiedenen Richtungen, während die Fasern im proximalen Teil der Pore schön parallel gerichtet erscheinen. *b* Zerfallsreste markhaltiger Nervenfasern (von der Einpressung des Hirngewebes vor 2 Wochen herrührend). *c* Körnig zerfallene Glia mit Wanderzellen. Färbung: Karmin-PAL.

Fig. 11. Kaninchen I. 3 Wochen. Vergr. $^{370}/_1$. Inhalt einer Pore. Wirkliche Weite der Pore an deren Mündung *M* 0,2 mm. *a* Fibrilläres Bindegewebe mit Fibroblasten. *b* Neugebildete Glia, ein unregelmäßiges Gewirr feiner Fäserchen bildend. *c* Gliafasern mitten im fibroblastischen Gewebe. *d* Junge Bindegewebszellen inmitten der neugebildeten Glia. *e* Spinnen-

zellen (vergrößerte und gewucherte Gliazellen) in verschiedenen Größen. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 12. Kaninchen X. 3 Wochen. Vergr. $^{625}/_1$. Aus einer feinen Pore. *a* Parallelstreifiges, neugebildetes Gliagewebe mit großen Kernen. *b* Zwei neugebildete markhaltige Nervenfasern, deren eine sich gabelig teilt. *c* Reste zerfallener markhaltiger Fasern. Färbung: Karmin-PAL.

Fig. 13. Kaninchen I. 3 Wochen. Vergr. $^{570}/_1$. Aus einer sehr feinen Pore von 0,02 mm wirkliche Weite im Durchmesser. *a* Junge, neugebildete Achsencylinder mit Markscheide. Die Endigungen der Achsencylinder äußerst fein. *b* Zu perlschnurartig hintereinander gereihten Körnchen zerfallene Achsencylinder. *c* Junge Bildungszellen. Färbung: MALLORY.

Fig. 14. Kaninchen VII. 4 Wochen. Vergr. $^{275}/_1$. Inhalt einer Pore von 0,11—0,15 mm wirkliche Weite im Durchmesser. Bei *M* die Mündung der Pore. Man sieht die Pore proximal erfüllt von parallelstreifiger Glia und von vielen parallel gerichteten Achsencylindern. Distal sieht man körnig zerfallene Glia und viele Zellen (Wanderzellen und Gliazellen). In die körnig zerfallene Masse ragen viele neue Fasern hinein (zumeist sind es Gliafasern). Bei *a* eine Kapillare. Färbung: VAN GIESON.

Tafel III.

Fig. 15. Kaninchen XIII. 5 Wochen. Vergr. $^{60}/_1$. Zwei feine Poren nebst umgebendem Hirngewebe. Bei 15a ist die Pore an der Mündung *M* sehr eng (0,03 mm wirklicher Durchmesser). Man sieht feine, neugebildete, markhaltige Nervenfasern einstrahlen; dazwischen Reste zerfallener Markscheiden. Bei 15b ist die Pore an der Mündung *M* weit und verengt sich dann (bei *E*) auf 0,03 mm (wirklicher Durchmesser). Man sieht junge, neugebildete Nervenfasern durch die Enge hindurchziehen und dann noch weiter distal in die Pore sich hineinerstrecken. Ganz distal einige zerfallene Fasern. Färbung: Karmin-PAL.

Fig. 16. Kaninchen II. 6 Wochen. Vergr. $^{78}/_1$. Ziemlich weite Pore (im Mittel von 0,26 mm wirklicher Durchmesser), welche von Nervengewebe völlig durchwachsen ist. *a* und a_1 Angrenzendes Hirngewebe zu beiden Seiten des Fremdkörpers. *b* Die völlig durchwachsene Pore. Sie enthält parallelstreifige Glia, viele parallellaufende Achsencylinder und Ganglienzellen. Letztere zeigen z. T. den Zusammenhang mit Achsencylindern, die in die Pore hineinziehen. Bei *c* eine geringe Quantität mesodermalen Bindegewebes. Färbung: VAN GIESON.

Fig. 17. Kaninchen II. 6 Wochen. Vergr. $^{370}/_1$. Aus einer Pore, deren Mündung bei *M* ist. Die Pore enthält reichlich normale, z. T. sehr feine markhaltige Nervenfasern neben degenerierten. Die markhaltigen Nervenfasern gehen in sehr feine Endigungen aus, die sich vielfach überkreuzen. Außerdem sieht man proximal in der Pore einige Ganglienzellen; ferner in der ganzen Pore zerstreut viele Gliakerne. Ganz distal folgt auf die Zone der Nervenfaserendigungen Gliagewebe. Färbung: Karmin-PAL.

Fig. 18. Kaninchen II. 6 Wochen. Vergr. $^{370}/_1$. Aus einer Pore, deren Mündung bei *M* liegt. Man sieht aus der benachbarten Hirnsubstanz (*H*) förmliche Bündelchen parallelziehender, feiner, eigenartig geschlängelter, markhaltiger Nervenfasern in die Pore hineinziehen. Die Bündelchen lösen sich in der Pore in feine Fasern auf, die nach verschiedenen Richtungen

ziehen und sich vielfach überkreuzen (neugebildete Fasern). Bei *D* reichlich Überreste zerfallener markhaltiger Nervenfasern; die feinen Endigungen der neugebildeten Nervenfasern erstrecken sich z. T. in die Degenerationszone hinein. Bei *C* eine weite Kapillare. Färbung: Karmin-PAL.

Fig. 19. Kaninchen IV. 6 Wochen. Vergr. $^{200}/_{1}$. Neugebildete Glia in der nächsten Umgebung des Fremdkörpers mit reichlichen großen und kleinen Spinnenzellen. Der neugebildete Faserfilz der Glia ist sehr dicht und unregelmäßig gefügt. *B* Mesodermales Bindegewebe. *C* Blutgefäß. *G* Ganglienzellen. Färbung: MALLORY.

Fig. 20. Kaninchen V. 7 Wochen. Vergr. $^{140}/_{1}$. Pore von 0,4 mm wirklichem Durchmesser an der Mündungsstelle (*M*), von 0,17 mm wirklichem Durchmesser in den distalen Abschnitten. *H* Angrenzendes Hirngewebe. *G* Ganglienzellen. In den proximalen Abschnitten der Pore reichlich Spinnenzellen, die in einem unregelmäßigen Gliafaserfilz liegen. Die Fortsätze der Spinnenzellen sind z. T. tief in die Pore hinein zu verfolgen. In den distalen Porenabschnitten richten sich die Gliafasern schön parallel, so daß hier eine sehr dichtgefügte, feinstreifige Glia (mit rundlichen Kernen) erscheint, in welcher die vorhandenen Achsencylinder schwer zu unterscheiden sind. Färbung: MALLORY.

Fig. 21. Kaninchen V. 7 Wochen. Vergr. $^{200}/_{1}$. Eine Pore, deren Mündung bei *M* ist. Wirkliche Porenweite an der Mündung 0,18 mm, sonst im Mittel 0,15 mm. Man sieht in der Pore massenhaft feine (neugebildete) markhaltige Nervenfasern, zwischen welchen sich Zerfallsprodukte markhaltiger Fasern finden. Die Nervenfasern liegen in neugebildeter feinfaseriger Glia, deren reichliche Kerne sichtbar sind. Bei *Gl* sieht man die Glia allein. Die neugebildeten Nervenfasern laufen in feinste Endigungen aus, die sich vielfach überkreuzen. Färbung: Karmin-PAL.

Tafel IV.

Fig. 22. Verschiedene Formen von Spinnenzellen. *a, b, c, d, g, m* Von Kaninchen X. 3 Wochen. Vergr. $^{525}/_{1}$. *e, f, h, i, k, l, n* Von Kaninchen IV. 6 Wochen. Vergr. $^{525}/_{1}$. *o, p, q* Spinnenzellen mit sehr langen Fortsätzen von Kaninchen II. 6 Wochen. Vergr. $^{525}/_{1}$. *m, n, o* zeigen den Zusammenhang der Spinnenzellen mit Gefäßen. Färbung: MALLORY.

Fig. 23. Kaninchen XIII. 5 Wochen. Vergr. $^{525}/_{1}$. Ganglienzellen in der Umgebung des Fremdkörpers. Die Linie *F* — *F* deutet die Seitenfläche des Fremdkörpers an. Dicht am Fremdkörper sind die Ganglienzellen, wenn auch gut erhalten, so doch schmal, wie seitlich zusammengepreßt; die Kerne sind klein und länglich, das Protoplasma sehr spärlich. Je weiter nach außen vom Fremdkörper, desto mehr nehmen die Ganglienzellen normale Gestalt an. Die schmalen, protoplasmaarmen Ganglienzellen treten in einer Zone auf, innerhalb welcher in früheren Stadien stärkere Atrophie und Degeneration von Nervenzellen vorhanden war („Erholung" s. im Text p. 65). Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 24. Kaninchen XIII. 5 Wochen. Vergr. $^{525}/_{1}$. Verschiedene Ganglienzellen innerhalb von Poren. Man sieht die verschiedensten Größen der Kerne; Protoplasma ist bald sehr spärlich, bald reichlich um die Kerne angehäuft. Eine Zelle besitzt einen Kern, welcher zwei Kernkörperchen hat. Die kleinen Ganglienzellen können als atrophische, aber in

Erholung begriffene Zellen aufgefaßt werden (s. Text p. 65 u. 71). Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 25. Zweikernige Ganglienzellen. 25a. Kaninchen X. 3 Wochen. Vergr. $^{525}/_{1}$. Kleine Gruppe von Ganglienzellen (im Bereich einer Porenmündung gefunden), dabei eine Zelle mit zwei Kernen. 25b. Kaninchen XIII. 5 Wochen. Vergr. $^{525}/_{1}$. Zweikernige Ganglienzellen (im Bereich einer Porenmündung gefunden). Ein Kern ist ein typischer Ganglienzellenkern; der andere Kern ist sehr scharf konturiert und hat zwei Kernkörperchen, zwischen denen ein heller Hof sichtbar ist. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 26. Kaninchen VI. 10 Tage. Vergr. $^{525}/_{1}$. Gliagewebe in Wucherung innerhalb einer feinen Pore. Man sieht viele Gliakerne innerhalb eines feinfaserigen Glianetzes und eine Mitose in einer Spinnenzelle. Färbung: VAN GIESON.

Fig. 27. Kaninchen III. 2 Wochen. Vergr. $^{275}/_{1}$. Verschiedene Gefäße mit adventitiellen Wucherungen. *a* Gefäße mit deutlichem Endothel. *b* Sog. perivaskulärer Raum. *c* Gliakerne. *d* Ganglienzellen. *e* Adventitialzellen in beginnender Wucherung (Schwellung, beginnende Vermehrung). *f* Adventitialzellen in starker Vermehrung; manchmal in eigenartig umschriebener Weise (f_1) gewuchert. *g* An die Gefäße angrenzendes Hirngewebe. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

II.

Beitrag zur Kenntnis seltener Abdominaltumoren.

(Lymphangioendothelioma cysticum abdominis.)

Von

Dr. Felix R. Nager,
Assistent.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich
(Dir.: Prof. Dr. PAUL ERNST).

Hierzu Tafel V und VI.

Das Gebiet der Geschwulstlehre, welches von der Kenntnis der Abdominaltumoren handelt, erfreute sich von jeher eines ganz besonderen Interesses. Die alte Medizin befaßte sich damit, es fand sich da eine Fundgrube von Ungeheuerlichkeiten, die von der mittelalterlichen Heilkunde mit Liebe gesammelt wurden. Die ersten Beschreibungen von Bauchgeschwülsten dürften wohl herstammen von BENIVIENI aus Florenz (Ende des 15. Jahrhunderts) in seiner Arbeit: De abdominis nonnullis admirandis morbis etc. Es folgten dann später Abhandlungen über dieses Kapitel von SYDENHAM (Opera omnia, Genf 1723). Seit dem Bestehen der Pathologie, speziell seit der Ausbildung der Onkologie durch ihren Begründer R. VIRCHOW (1) waren diese Neubildungen Gegenstand besonders intensiven Studiums. Einen ungeahnten Aufschwung brachte auch hierin die moderne Chirurgie, und seit dieser Zeit, dem Beginn einer neuen verheißungsvollen Ära der modernsten Medizin, bringt jedes Jahr eine Reihe von Berichten über solche Befunde und teilweise auch deren glücklichen Entfernung. Diesen Abhandlungen möchten wir auch die vorliegende anschließen, denn wir werden imstande sein, nachzuweisen, daß unsere Neubildung mehrfaches Interesse beanspruchen darf.

Unser Fall wurde im letzten Winterhalbjahr beobachtet und in dankenswerter Weise uns von Prof. Dr. Ernst zur Bearbeitung übergeben. Durch das liebenswürdige Entgegenkommen unseres hochverehrten Lehrers Prof. Dr. Krönlein, aus dessen hiesiger chirurgischen Klinik die Krankengeschichte stammt, sind wir in der angenehmen Lage, auch den ganzen, uns sehr wichtigen klinischen Verlauf angeben zu können. Herrn Prof. Dr. Krönlein gebührt dafür unser bester Dank.

Wir lassen die Krankengeschichte folgen.

Anamnese. M. G., Landwirt, 65 Jahre alt, aus W. Kanton G., stammt aus gesunder, hereditär nicht belasteter Familie. Beide Eltern starben an Wassersucht in hohem Alter (71 und 72 Jahre). Die Frau unseres Pat. starb an „Rückenmarksschwindsucht", zwei Kinder leben (30 und 34 Jahre) und sind gesund; ein Kind starb bald nach der Geburt. — Pat. selbst war immer gesund bis zum Jahre 1869, wo er zum ersten Male erkrankte, angeblich an „Lungen"- oder „Leber"schwindsucht. Nach 10—12 Monaten hatte er sich wieder erholt. — Sein jetziges Leiden datiert Pat. seit ungefähr dem Jahre 1893 (also vor ca. 10 Jahren). Es begann mit langsamer Zunahme des Leibesumfanges. Ohne Schmerzen, ohne Erbrechen stellte sich Müdigkeit ein; daneben öfters Übelsein, Appetitmangel, zeitweise Diarrhöen, nie Blut im Stuhl. 1898 bemerkte Pat. die ersten größeren Knoten im Abdomen. Der Kranke konsultierte den Arzt, der nach der Untersuchung ihm vergeblich einen operativen Eingriff anriet. Nach weiteren 2 Jahren, 1900, holte er von neuem ärztlichen Rat ein; die Geschwülste im Leib waren nicht gerade schmerzhaft, nur beim Bücken und Abwärtsgehen verursachten sie dem Pat. Beschwerden. Damals, berichtet der Arzt, sei der Untersuchungsbefund demjenigen vor 2 Jahren ziemlich gleich gewesen. Er konnte ihn zum Spitaleintritt bewegen. Die Hauptklagen waren nur Müdigkeit, Appetitlosigkeit, zeitweilige Durchfälle und die Anwesenheit der Geschwülste. 2. VI. 1900 bei der Aufnahme wurde folgender Status erhoben.

Außer leichtem Emphysem an dem übrigen Körper keine Besonderheiten. Körpergewicht 64 kg. Lokalbefund 2. VI. 00.

Abdomen ziemlich stark vorgewölbt, gespannt und kaum eindrückbar. Die Seitenpartieen zeigen Dämpfung bis zur vorderen Axillarlinie; vorn tympanitischer Schall außer dem Bezirk über dem Tumor. In der Nabelgegend eine breite Geschwulst; vom Nabel nach oben begrenzt, reicht sie ca. handbreit unter denselben. Nach den Seiten erreicht sie links die Mammillarlinie und überragt dieselbe rechts um einige cm. Die Maximalmaße betragen in der Länge 6 cm, in der Breite 20 cm. Die Konsistenz ist hart, rechts finden sich einzelne härtere Knollen, Oberfläche im ganzen glatt, Palpation durch die Spannung der Bauchdecken bedeutend erschwert; Verschiebbarkeit des Tumors gering; er scheint mit den Bauchdecken verwachsen. Die Venae epigastricae inff. gestaut.

Per rectum fühlt man ein starkes Vorspringen der ziemlich weichen, in ihrer rechten Hälfte besonders stark entwickelten Prostata; doch auch der linke Lappen erheblich vergrößert. Fluktuation nicht nachweisbar, keine knolligen Verhärtungen, keine erhöhte Schmerzhaftigkeit. Der Magensaft nach einem Probefrühstück weist normale Verhältnisse auf, keine Zeichen von Stagnation, Blut etc. Urin ohne Eiweiß und Zucker, kein Sediment. Stuhlgang von normaler Beschaffenheit.

Zu diagnostischen Zwecken wird am 8. VI. 1900 0,001 Tuberkulin Koch in die Bauchdecken injiziert. Es findet keine Temperatursteigerung statt, es fällt nur die etwas steigende Pulszahl am nächsten Tage auf. Zu einer Operation kann sich Pat. nicht entschließen und tritt am 9. VI. gegen Verzichtschein aus dem Spital. Die Diagnose wurde gestellt auf Tumor abdominis (Peritonitis tuberculosa?), Prostatahypertrophie, Emphysem.

Nach $2^1/_3$ Jahren stellt sich der Patient von neuem in der Chirurgischen Klinik zur definitiven Operation vor. Die Klagen sind die gleichen wie bei der ersten Aufnahme: zunehmender Leibesumfang, Gefühl von Geschwülsten, Appetitmangel, Schwäche und Unfähigkeit zu etwas angestrengter Arbeit. Der Stuhl ist zeitweise diarrhoisch, gewöhnlich wird er zweimal täglich entleert, dabei niemals Schmerzen, auch hat Pat. darin nie Blut oder Eiter entdeckt. Urin ist zeitweise etwas reichlicher und heller; seit einigen Jahren muß ihn Pat. häufiger entleeren als früher (nachts ein- bis zweimal). Als neue Erscheinung traten seit dem letzten Winter Anfälle von heftigen Schmerzen im ganzen Abdomen auf. Sie dauerten bis 5 Stunden und waren von öfterem Erbrechen begleitet; Beginn meist abends und Dauer bis gegen Mitternacht. Sensorium dabei frei, Stuhl und Urin wiesen während dieser Anfälle keine Besonderheiten auf.

Status 8. X. 02. Allgemeinbefinden gleich gut wie bei der letzten Aufnahme, keine Kachexie, Körpergewicht 9. X. 02 65 kg.

Abdominalbefund wesentlich verändert.

Das ganze Abdomen ist nun eingenommen von einem Tumor, dessen einzelne Partieen von etwas verschiedener Konsistenz sind. Seine Oberfläche ist flach, großhöckerig; einzelne dieser Höcker fühlen sich derb an, andere sind weicher und scheinen zu fluktuieren. Durchgehende Fluktuation zeigt der Tumor jedenfalls nicht. Die seitlichen Abdominalpartieen, die der Tumor nach der Palpation zu schließen nicht einnimmt, zeigen intensive Dämpfung, die sich bei Lagewechsel nicht verändert. Die vordere Bauchwand scheint mit dem Tumor verwachsen zu sein, der sich in toto im Abdomen nicht verschieben läßt. Der Tumor bedingt eine derartige Spannung der Bauchdecken, daß die Palpation der Nierengegend nicht möglich ist. Im ganzen ist der Tumor medial symmetrisch, jedenfalls läßt sich keine Fortsetzung nach der einen oder anderen Nierengegend nachweisen. Zwischen der Leber, deren obere Grenze perkutorisch auf der vierten Rippe steht, deren unterer Rand mit dem Rippenbogen abschließt, und dem Tumor weist die Perkussion eine mehrere Querfinger breite laut tympanitisch klingende Zone auf, die sich nach links hin verbreitert und etwa 15 cm breit in der vorderen Axillarlinie abschließt. Alle übrigen Abdominalpartieen zeigen exquisite Dämpfung.

Der Urin wird in normalen Quantitäten gelassen; er ist zucker- und eiweißfrei läßt durch Centrifugieren kein Sediment gewinnen.

Stuhlgang obstipiert, aber von normaler Beschaffenheit.

Diagnose: Tumor abdominis origine ignoto.

Fassen wir die Hauptpunkte aus der Krankengeschichte zusammen, so ergibt sich folgender Verlauf:

Bei einem kräftigen, gesunden Manne, ohne hereditäre Belastung in irgend einer Richtung, der in seinem Leben nur einmal an einer Lungen- oder Leberaffektion von unklarem Charakter erkrankte, entwickelt sich im Laufe von ca. 10 Jahren ein Abdominaltumor. Zuerst

verspürt er knotenförmige Fremdkörper im Leib, die sich langsam vergrößern, doch ist das Wachstum ein sehr protrahiertes. Nach dem Bericht des Arztes fand z. B. keine wesentliche Veränderung des Abdominalbefundes statt von 1898—1900. Noch beim ersten Spitaleintritt imponiert die Geschwulst als ziemlich zirkumskript in der Nabelgegend, so etwa wie ein Netztumor, der mit der Umgebung verwachsen ist. Allerdings fiel schon damals eine Dämpfung in den abhängigen Partieen auf, die den Verdacht auf entzündlichen Erguß aufkommen ließ. In der letzten Zeit muß freilich das Wachstum ein bedeutenderes gewesen sein, denn 1902 ist das ganze Abdomen diffus von einem Tumor eingenommen.

Die begleitenden Symptome sind im Vergleich zur diagnostizierten Ausdehnung des Tumors fast negativ zu nennen, wenn wir von den Angaben über Ermüdbarkeit und Appetitlosigkeit absehen wollen. Von einer Geschwulstkachexie ist, wie ausdrücklich in den Berichten bemerkt, keine Rede; das Körpergewicht nimmt zu. Schmerzen werden im ganzen nicht angegeben. Funktionell erweisen sich sämtliche Abdominalorgane, bei denen eine primäre Geschwulstbildung in Betracht kommt, als normal. Ein maligner Charakter im klinischen, wie auch im anatomischen Sinne mußte der Neubildung ganz abgesprochen werden. Nachträglich werden wir doch einzelne klinische Angaben erklären können; so werden sich die öfteren Harn- und Stuhlentleerungen auf eine Raumeinengung im Abdomen zurückführen lassen. Auf eine Beteiligung des Darmes an irgend einer Stelle könnten die nicht seltenen Diarrhöen, sowie auch die Anfälle von kolikartigen Schmerzen hindeuten, von denen der Patient in der letzten Zeit befallen wurde. Vielleicht hätten sich diese letzteren als leichte Einklemmungserscheinungen herausgestellt bei Anwesenheit eines Arztes. Unter allen diesen Umständen mußte die Diagnose eine unbestimmte sein, indem keine Vorzugsbeteiligung irgend eines Organes nachzuweisen war.

Am 16. X. 1902 wird eine Probelaparatomie vorgenommen durch Herrn Prof. Krönlein. Die Operationsgeschichte ist folgende: In Äthernarkose wird ein Schnitt geführt durch die Bauchdecken vom Nabel bis zur Symphyse. Beim Vorgehen zwischen die M. recti ist es unmöglich, in der Gegend des Nabels in den freien Peritonealraum zu gelangen. Das Peritoneum parietale ist mit dem darunterliegenden Tumor innig verwachsen, und nach Durchtrennung des ersteren stößt man auf rundliche, im ganzen etwa nußgroße Gebilde, aus denen sich glashelle, gallertige Massen entleeren lassen. Man geht nun gegen die Symphyse vor durch die Muskulatur; dabei wird die Blase durch einen vertikalen Schnitt eröffnet. Nach Anlegen einer doppelten Etagennaht mit Seide und Einführen eines Verweilkatheters wird der Laparatomieschnitt vom Nabel bis zum Proc. xiphoideus verlängert. Aber auch hier gelingt es nicht in die freie Bauchhöhle zu kommen, obwohl die

Bauchwand nach rechts und links hin ziemlich weit von dem mit ihr verwachsenen Tumor abgelöst wird. Da unter diesen Umständen von einer Exstirpation des Tumors keine Rede sein kann, wird die Laparatomiewunde durch Knopfnähte geschlossen; Jodoformgaze-Heftpflasterwand.

Der Verlauf war ein ungestörter, Puls und Temperatur dauernd normal. Am 29. X. wird der Katheter entfernt; aus dem unteren Teil der Wunde fließt kein Urin aus. Entfernung der Nähte. Der Patient hat den Eingriff gut ertragen. Am 9. XI., 23 Tage nach der Operation steht Patient zum erstenmal auf und verlangt nach Hause. 15. XI. Patient wird nachmittags 1 Uhr außer Bett plötzlich ohnmächtig, läßt Stuhl unter sich gehen. Respiration langsam, oberflächlich. Puls anfangs noch leidlich kräftig, wird nach 10 Minuten schwächer, und es tritt nach kurzer Zeit Exitus letalis ein.

Sektion am 17. XI. (Prof. Ernst).

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Ausgeheilter Laparatomieschnitt, 1 Monat alt, vom Proc. xiph. bis zur Symphyse, 25 cm lang.

Brust. Linke Lunge in weitem Bezirke adhärent, besonders im Unterlappen, im unteren Teile des Oberlappens, aber auch am Zwerchfell. In der linken Pleuralhöhle ca. 200 ccm eines hämorrhagischen Exsudates. Rechte Lunge frei, Pleuralhöhle ohne Erguß.

Herz von entsprechender Größe; rechter Ventrikel etwas erweitert, ziemlich viel subperikardiales Fett, gefensterte Pulmonalklappen, offenes Foramen ovale, keine Klappenveränderungen, etwas mürbe, aber in der Farbe gut aussehende Muskulatur.

Linke Lunge. In der Spitze eine oberflächliche, 2—3 mm dicke Pleuralnarbe. Der untere vordere Rand des Oberlappens ist von Fibrin überzogen. In den Gefäßen, die diesen Teil des Oberlappens versehen, graurote, geschichtete, vitale, aber ziemlich frische Thromben. Auch im Hauptast der Art. pulmonalis ist ein 10-Cts.-Stück großer Thrombus. Die erwähnten frischen Thromben sind offenbar fortgesetzt und daran anschließend. Es sitzt dieser schon entfärbte, ziemlich derbe Thrombus der Wand flach auf, setzt sich aber in den abgehenden Ästen nach der Tiefe fort. Stellenweise ist diese infarzierte Partie auch trockener auf dem Schnitt. Im rechten Vorhof und Ventrikel, die speziell daraufhin angesehen werden, keine Gerinnsel.

Rechte Lunge in den vorderen Abschnitten flaumig, lufthaltig, an der Spitze ganz oberflächliche Narbe. In der rechten Art. pulmonalis ebenfalls ein vollständig obturierender, grauroter, etwas konsistenterer Thrombus mit deutlicher Riffbildung. Er setzt sich in die Hauptäste der Art. pulmonalis fort, und daran schließen sich verschiedene dunkelrote Cruorgerinnsel an. Der Thrombus ist nicht durchgeschnitten, sondern liegt über der Gabelungsstelle der Art. pulmonalis.

Halsorgane und Gehirn ohne Besonderheiten.

Abdomen.

Befund ergänzt durch Beschreibung des in Formollösung aufgehobenen Präparates.

Beim Versuch das Abdomen zu eröffnen und das Peritoneum von der linken Bauchseite abzulösen, stößt man überall auf eine weiche, sulzige Masse bald von zitronengelber Farbe, bald ganz wasserklar. Sie ist eingeschlossen in ein weiches Stroma, so daß Bilder entstehen, die an ein multilokuläres Kystom erinnern; auch finden sich an anderen Stellen große Räume ausgefüllt mit diesem Material. Im großen Netz finden sich diese Massen ebenfalls, nur etwas markiger und konsistenter, das Stroma eher alveolär, erinnert dadurch an Tumorgewebe. Sämtliche Organe sind fest miteinander verwachsen durch dicke Adhäsionen, auf deren Querschnitt sich überall gallerthaltige Knoten finden. Diese gallertigen Tumormassen füllen das Abdomen vollkommen aus, so daß es ganz unmöglich ist, sich über den Sitz der Organe und den Verlauf des Darmes Rechenschaft zu geben. Es bleibt nur die vollkommene Ausweidung der Bauchhöhle, dabei begegnet man auch in der Tiefe des kleinen Beckens diesen Gallertmassen. Nun wird versucht die einzelnen Organe aus ihren Adhäsionen herauszuschälen, und zwar werden von hinten her am ausgeweideten Intestinalkonvolut zuerst beide Ureteren freigelegt und verfolgt; sie erweisen sich als geschlängelt und erweitert; entsprechend sind die Nierenbecken dilatiert, ebenso die Nierenkelche. Nierensubstanz selbst beidseits nicht wesentlich verändert, keine Tumormetastasen, leichte venöse Hyperämie. Rechts ist die Nierenrinde etwas verschmälert. Beide Nebennieren vollständig erhalten und normal. Blase ohne abnormen Befund. Beide Prostatalappen etwas hypertrophisch. Die Milz ist in ihrer ganzen Ausdehnung mit der Umgebung breit verwachsen; überall in den Adhäsionen trifft man diese Gallertknoten, ganz besonders im Hilus, wo sie sich in großen Massen befinden, erbsengroß mit klarem Inhalt. Die Dicke der Adhäsion beträgt bis 4 cm. Die Milz selbst ist ganz frei, keine Tumormetastasen, Pulpa weich, abstreifbar, trabekuläre Zeichnung wenig deutlich. Die Leber wird mit Mühe aus den Adhäsionen gelöst, kann aber dann ganz und unverletzt dargestellt werden. Auf der Vorderseite erreichen die Verwachsungen und Auflagerungen eine Mächtigkeit von 2,5 cm, darin wiederum diese gallerthaltigen Knoten. Zwischen Leber und Zwerchfell bestehen Verklebungen von 3—4 cm Dicke; auf einem Schnitt durch dieselben kann man schichtweise Muskulatur, gallertige Partieen, Glisson'sche Kapsel- und Lebersubstanz mit Deutlichkeit nachweisen. Trotz eifrigen Suchens gelingt es nicht, eine Durchbrechung der Neubildung durch die Leberkapsel festzustellen; überall hört sie mit der Kapsel auf. Ebenso vermißt man im Innern der Leber jede Tumormetastase. Das Leberparenchym ist normal, Acinizeichnung durch eine zentrale Pigmentarmut deutlicher. Gallenblase und Gallengänge, soweit verfolgbar, normal. Portallymphdrüsen ohne Befund. Der Magen ist mit der kleinen Kurvatur ebenfalls durch dicke schwammartige Massen mit dem Zwerchfell verklebt. An der Vorderwand, ganz

besonders im Bereich der großen Kurvatur, hängt eine große Zahl knolliger beerähnlicher Gebilde von weiß-opaker Farbe und derber fast harter Konsistenz. Ihre Größe schwankt von Kirschkern- bis zu Kirschengröße. Die Magenwand selbst ist matt, mit einem feinen sammtartigen Belag bedeckt und zeigt stärkere Injektion und Hyperämie. Taf. V Fig. 2 zeigt einen Teil dieser eigentümlichen Magenwand nach dem in KAISERLING'scher Flüssigkeit aufgehobenen Präparat. Diesen kugeligen Gebilden entprechen auf der Innenseite des Magens Buckel und Vertiefungen, so daß die gesamte Innenfläche ein höckeriges Aussehen bekommt. Die Schleimhaut ist darüber jedoch überall frei und verschieblich. Auch am Pylorus fühlt man die Schleimhaut emporhebende Knoten, ohne daß der Pylorus stenosiert wäre, drei Finger passieren mit Leichtigkeit. Auch hier ist die Schleimhaut überall glatt und abhebbar. Duodenalschleimhaut ebenfalls frei und normal. Zur Untersuchung des Darm versucht man nun, ihn aus den Tumormassen herauszuschälen. Vereinzelte Schlingen sind noch etwas in dem Konvolut beweglich; an diesen wird begonnen, um nach langer Arbeit den Darm in einer Ausdehnung von ca. 7 m frei zu bekommen. An den freien Stellen der Serosa, wo jede Verklebung fehlte, ist diese glatt und glänzend und von normaler Dicke. Doch sind diese Stellen sehr selten. In ausgedehntester Weise sind die Darmschlingen miteinander verklebt und verbacken. Die Verklebungsstellen zeigen ein freies Netz von bindegewebigen Zügen, in deren Maschenwerk sich ebenfalls Gallertmassen finden. Mit Sorgfalt gelingt es, den Darm unverletzt zu lösen, und von diesen Tumormassen zu befreien. Am Ansatz des Mesenteriums wird er abgetrennt. Während der Isolierungsversuche gewinnt man die Überzeugung, daß die Tumormassen fast ausschließlich im Mesenterium ihren Sitz haben. Sie umgreifen dann überquellend die mesenteriale Hälfte des Darmrohres, um die andere Hälfte frei zu lassen. Das Mesenterium schwillt aber durch die Neubildung zu einem unförmlichen Gebilde an, an einzelnen Stellen beträgt die Dicke der Mesenterialplatte 4—5 cm, an deren Peripherie der Darm sich befindet. Während im allgemeinen das Mesenterium des oberen Dünndarmes mehr diffus verdickt ist, finden sich im Mesenterium des Ileum daneben vereinzelte größere Cysten, das Mesocolon schließlich besteht fast nur aus Cysten. Ganz besonders in der Ilocoecalgegend finden sich faustgroße Cysten. Die Wand dieser Cysten ist dann derb fibrös, ziemlich dick, auf beiden Seiten glatt und wirklich vorhanden; es sind nicht etwa nur Pseudocysten, die durch Darmadhäsionen gebildet würden. Die Konsistenz der darin befindlichen Gallerte ist eher etwas weniger zerfließlich und hat eine leichte opake Färbung. Daneben finden sich dann wieder fast mikroskopische Cysten in Menge, so daß man oft den Eindruck eines grobporigen, schwammähnlichen Gewebes erhält. Denkt man sich nun die Mesenterialplatten alle durch Tumormassen verunstaltet, miteinander in mannigfaltigster Weise ver-

klebt, die dem Darm aufliegenden Cysten untereinander adhärent, so begreift man das kaum entwirrbare Netz des Darmkonvolutes, das dazu noch bedeckt wird von einer ebenso cystisch degenerierten Netzplatte, die mit der Darmoberfläche, aber auch mit dem parietalen Peritonealblatt sich verklebt hat.

Fassen wir nun eine solche Darmstelle genauer ins Auge (cf. Taf. V Fig. 1 nach einem Kaiserlingpräparat), an welcher der Darm der Ansatzstelle des Mesenteriums gegenüber aufgeschnitten wurde, so erblicken wir ein ganz unregelmäßiges Lumen (cf. unten), in das buckelförmig die Cysten der Umgebung hineinragen. Nur ein kleiner Teil der Serosa ist frei von umgebenden Tumormassen, in die der Darm eigentlich hineingebettet scheint. An dieser Stelle besteht die Neubildung aus walnuß- bis faustgroßen Cysten, die an der Oberfläche leicht kugelig vorspringen. Ihre Oberfläche ist glatt. Zwischen den Erhebungen finden sich unter einem feinen Peritonealendothel Fettträubchen, die Reste des mesenterialen Fettes. Auf der Kuppe der Cysten ist die Wand leicht durchscheinend, die Höhle erscheint etwas bläulich, an einzelnen Stellen auch mehr weißlich opak. Gefäße finden sich ziemlich reichlich ebenfalls in den Tälern zwischen den Cysten. Das Bild dieses Darmstückes entspricht dem ganzen unteren Ileum und dem Colon.

Der großen Mannigfaltigkeit der Darmumgebung mußte eine ganz eigentümliche Konfiguration des Lumens entsprechen, kombiniert mit einer absonderlichen Verlaufsrichtung. Labyrinthähnlich windet sich der Darm am Gekröse herum, an vielen Stellen spitzwinkelig abgeknickt (so auch in Taf. V Fig. 1), ja geradezu an einigen Stellen wie eine zusammengelegte u-Schlinge. Die Darmschere scheint auf ein blindes Ende zu kommen, und erst dem sondierenden Finger gelingt es, die unerwartete neue Verlaufsrichtung festzustellen. Im Lumen wechseln deutlich erweiterte Stellen mit stenosierten, engen Partieen; diesen entsprechen dann immer eine oder mehrere gegen das Darminnere vordringende Cysten. Beim Einschneiden durch eine solche Prominenz von der Darminnenseite her ist die Darmwand normal, und darunter die mit gallertigen Massen ganz für sich abgeschlossene Cyste. Auch bei sorgfältiger Untersuchung erweist sich die Darmschleimhaut überall normal, beweglich, frei von Tumor, Geschwür oder Infiltration. Bei dieser längeren Arbeit der Isolierung von Darm und den anderen abdominalen Organen gewinnt die sichere Überzeugung Raum, daß es sich um eine exquisit produktive, in keiner Weise destruktive Neubildung handelt.

Nach Abtrennen des Darmes bleiben als Haupttumormasse das verunstaltete Mesenterium mit der Radix mesenterii, sowie das Mesocolon ascendens und descendens übrig. Noch einmal werden die durch die Neubildung veränderten Mesenterialplatten genau untersucht. Die Dicke

beträgt an einzelnen Stellen bis 8 cm. Auf einem Querschnitt gleicht das dadurch entstehende Bild einem verschieden porigen, schwammartigen Gewebe. Zentral sind die Poren ganz klein, bis miliar, gegen die Peripherie zu, also gegen die Ansatzstellen des Darmes, wächst die Größe der Poren bis zu den erwähnten Cysten. Zwischen den Poren, also im Interstitium oder Stroma, finden sich lockere Fetträubchen, ebenso an der Oberfläche unter dem Peritonealendothel. Alle die Hohlräume sind mit dieser klaren Gallerte gefüllt, die in den peripheren Cysten etwas konsistenter aber auch trübe weißlicher wird. Wie schon oben betont, erscheinen die Cystchen in der Umgebung des Magens (cf. Taf. V Fig. 2) viel derber, fibröser; ob daraus wohl ein Rückschluß auf die Priorität der Entstehung gemacht werden darf? Der Blutgefäßreichtum erscheint ein mäßiger, die Färbung der Neubildung in der Tiefe ist die gleiche weißlich-gelbliche wie an der Oberfläche. Makroskopisch besteht auch keine Abgrenzungsmöglichkeit gegenüber gesundem Gewebe. Es ist ein diffuses infiltratives Wachstum, welches diese Affektion kennzeichnet.

Hämorrhagische oder nekrotische Herde finden sich an keinen Stellen der Neubildung. Beim Einschneiden hat man ein eigentümlich knirschendes Gefühl. Ganz im entarteten Mesenterium vergraben, findet sich das Pankreas, das in makroskopische Serienschnitte zerlegt, keine Besonderheiten zeigt. Nirgends finden sich vergrößerte Lymphdrüsen, auch die iliakalen, lumbalen und retrogastrischen Lymphdrüsen werden kaum aufgefunden. Ein Einwuchern des Neoplasmas in die Muskulatur der Umgebung kann an keiner Stelle gefunden werden.

Überblicken wir kurz den erhobenen makroskopischen Befund der Abdominalaffektion, so erhalten wir folgenden Eindruck:

Es handelt sich um eine Neubildung von cystischem Aufbau, ohne ein derberes Gefüge, das uns etwa an die soliden Tumoren erinnerte. Sie wächst infiltrativ in einem ganz bestimmten Gewebe, das nirgends überschritten wird. Wir verlegen makroskopisch ihre Lokalisation in das subendotheliale Gewebe des Peritoneum viscerale, müssen aber vorläufig die Möglichkeit einer Entstehung vom Endothel selbst zugeben. Wir fanden kein Einwuchern in die Organe des Abdomens von außen, oder in die umgebenden Teile des Körpers. Sämtliche Organe des ganzen Körpers erwiesen sich frei von Metastasen, die regionären Lymphdrüsen ohne Tumorbestandteile. Die Neubildung stellt sich als eine produktive und im pathologisch-anatomischen Sinne als eine benigne dar.

Es darf nebenbei erwähnt werden, daß sie nicht die Todesursache war. Klinisch wie anatomisch muß die Lungenembolie dafür angesprochen werden.

Von den Gallertmassen, die bei der Abdominalsektion gewonnen waren, werden zwei Proben zur physiologisch-chemischen Untersuchung an das physiologische Institut Zürich (Dir. Prof. GAULE) und an Privatdozenten Dr. OSWALD übergeben. Die beiden Gutachten stimmen miteinander überein. Dr. OSWALD hatte die dankenswerte Freundlichkeit, uns das Resultat seiner Untersuchungen in folgendem zu übermitteln.

Physiologisch-chemische Untersuchung.

Die gallertige Substanz reagierte schwach alkalisch und löste sich, wenn auch nur langsam, bei Zimmertemperatur in Wasser resp. verdünnten Neutralsalzlösungen. Besser erfolgte die Lösung in verdünnten Alkalien, schlechter in verdünnten Säuren. Mit Essigsäure trübte sich die Lösung nur sehr wenig. Die Lösung zeigte alle die üblichen Farben- und Fällungsreaktionen des Eiweißes. Durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat ließ sich daraus ein bei Halbsättigung vollständig ausgefällter und ein erst bei Ganzsättigung ausfällbarer Eiweißkörper isolieren. Der erste verhielt sich ganz wie Serumglobulin und zwar wie Pseudoglobulin; Fibrinogen resp. Fibrinoglobulin und Euglobulin wurden vermißt. Der zweite Körper zeigte die Eigenschaften eines Albumins.

Beide Eiweißkörper enthielten locker gebunden Schwefel, gaben die MOLISCH'sche Kohlehydratreaktion und gerannen in der Siedehitze bei schwachsaurer Reaktion. Durch 2stündiges Kochen mit 5 % Salzsäure ließ sich aus keinem reduzierende Substanz abspalten.

Die Tumormasse war sehr wasserreich; sie enthielt 94,1 % Wasser. Fett fand sich nur in Spuren. Beim Verbrennen hinterließ sie etwas alkalisch reagierende Asche, die sich nur in Säuren löste und u. a. Kalk und Phosphorsäure enthielt.

Was die chemische Natur der Tumormasse anbelangt, so ist, wegen der Nichtfällbarkeit der Eiweißstoffe durch verdünnte Säuren, Mucin ausgeschlossen. Auch um Pseudomucin handelt es sich nicht, da die beiden Eiweißkörper in der Siedehitze gerannen und Ferrocyankalium und Essigsäure, sowie Quecksilberchlorid einen flockigen, nicht aber einen gallertigen Niederschlag gaben, und schließlich hauptsächlich deshalb, weil beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren ein Kohlehydrat daraus nicht erhältlich war. Aus demselben Grunde ist auch Mucin und Paramucin auszuschließen.

Nach dem Verhalten und den Eigenschaften der beiden isolierten Eiweißstoffe liegt es nahe, an die Eiweißkörper des Blutserums zu denken und die gallertige Substanz als ein eingedicktes Transsudat resp. als Lymphe aufzufassen, deren Eiweißkörper infolge langer Stagnation die leichte Löslichkeit in Wasser eingebüßt haben.

Auch die Untersuchung im physiologischen Institut gelangte zum Resultate, daß diese Substanz der Lymphe sehr nahe steht.

Mikroskopische Untersuchung.

Diese wurde von Anbeginn auf eine breite Basis gestellt, angesichts des sehr eigenartigen Befundes. Neben unserer gewöhnlichen Formolhärtung wandten wir Alkohol, Sublimat, MÜLLER'sche Flüssigkeit, FLEMMING'sche Lösung und Chromosmiumessigsäurelösung zur Härtung an. Die Präparate wurden frisch eingelegt und nach erfolgter Härtung in Celloidin eingebettet. — In Anbetracht des gallertigen Inhaltes mußte die Schnittdicke für zusammenhängende Schnitte eine beträchtliche sein, 10—25 μ. Die histologische Technik war überhaupt eine schwierige. Für die Färbungen wandten wir meist Hämatoxylin-Eosin an, machten daneben ausgiebigen Gebrauch von VAN GIESON, ferner von HEIDENHAIN's Eisenhämatoxylin mit der HANSEN'schen Bindegewebsfärbung kombiniert, wobei wir nebenbei erwähnen wollen, daß sich damit sehr gute Bilder erzielen ließen; schließlich erwähnen wir die HOYER'sche Thioninfärbung und die Anwendung von Sudan III.

Von den in Formol gehärteten Präparaten wurden Gefrierschnitte angelegt hauptsächlich für das Studium der Fettverteilung. Es ergab sich jedoch kein anderer Befund als der schon makroskopisch erhobene: unter der Oberfläche und oft zwischen den einzelnen Cystchen fanden sich auch mikroskopische Fetträubchen ohne scharfe Abgrenzung, aber immer nur *zwischen* den Hohlräumen, niemals *in* diesen selbst. Ein Zusammenhang von Tumor und Fett, oder Anhaltspunkte für eine fettige Degeneration desselben konnten an keiner Stelle festgestellt werden; der Cysteninhalt, die Gallerte, erwies sich ebenfalls mikroskopisch als sehr fettarm. — Auch die Osmiumpräparate ergaben einen gleichen Befund.

Auf eine andere Farbenreaktion möchten wir gleich hier eingehen. Nachdem sich bei den ersten Präparaten erwiesen hatte, daß der Cysteninhalt sich deutlich mit Hämatoxylin färbte, und nachdem makroskopisch der Gedanke an Schleimgewebe nahe stand, wurde die Thioninfärbung angewandt, teils an Gefrierschnitten teils an Celloidinpräparaten, die nach dem Vorschlage von HOYER in Sublimat gehärtet waren. In diesen beiden Fällen, aber auch bei den anderen Härtungsarten, ergab sich eine deutliche Metachromasie: der Cysteninhalt wurde leicht rotviolett, das übrige Gewebe blau. Auf die Angabe von SCHMORL, es sei diese Färbung direkt als mikrochemische Reaktion für Mucin anzuwenden, gestützt, untersuchten wir vergeblich diese Neubildung auf ein Myxom hin. Die genaue physiologisch chemische Untersuchung bestätigte ja denn auch die Abwesenheit von Mucin. Es muß diese Reaktion daher diagnostisch vorsichtig verwertet werden.

Bei der Verarbeitung der Gefrierschnitte (mit dem Kohlensäure-Mikrotom) war ein Zustand noch auffallend. Der Cysteninhalt in Berührung mit Wasser, und physiol. Kochsalzlösung trat in Quellung, derart daß die vorher glatte Schnittebene ein ganz granuliertes, welliges Aussehen erhielt und, unter dem Deckglas in Lävulose oder Glyzerin eingebettet, gekräuselt erschien. Es mußte daher angenommen werden, daß der Inhalt dieser Cysten nicht vollständig mit Wasser gesättigt war, daraus könnte eine Übereinstimmung gezogen werden mit der Annahme des Herrn Dr. OSWALD, der den Inhalt als wasserärmere *eingedickte* Substanz resp. Lymphe erklärt.

Die Untersuchung nun der übrigen gefärbten Präparate ergibt uns folgenden Befund:

Die Neubildung besteht nicht nur aus makroskopischen, sondern fast mehr noch aus mikroskopischen Cysten. Sie anastomosieren vielfach miteinander, oft nur durch ganz feine bindegewebige Septen voneinander getrennt. Der Inhalt der Cysten erscheint auch an den VAN GIESON-Bildern deutlich mit Hämatoxylin blau resp. violett gefärbt und zwar nicht homogen, sondern in feinen, wellig angeordneten Linien, die eine Strömungsrichtung anzugeben scheinen, welche wir wohl als Gerinnungslinien des Inhaltes deuten dürfen. Stellenweise gehen diese Schichtungslinien ganz senkrecht von der Wand ab (so auch in Taf. VI Fig. 1, in der linken Hälfte der Cyste), als ob der Inhalt von der Wand direkt in den Hohlraumlinien sezerniert worden wäre. Ferner schwimmen in dieser Masse noch Zellen herum, oft nur ganz undeutlich, schattenhaft, oder auch mit deutlich gefärbtem Kern und Protoplasma, sie gleichen dann mittelgroßen, polygonalen Epithelzellen; daneben finden sich auch noch vereinzelt spindelige Elemente, nur spärlich kleine Rundzellen, wie diese überhaupt im Tumor selten sind. Diese platten, epithelähnlichen Zellen finden sich aber nicht nur vereinzelt, sondern auch in Gruppen und zwar derart, daß man die einzelnen Zellwände nicht mehr unterscheiden kann, es entstehen Gebilde, die mit vielkernigen Riesenzellen auffallende Ähnlichkeit haben. Oder aber die Zellgruppen haben eine bandförmige Anordnung, leicht konzentrisch zur Cystenhöhle, ganz besonders deutlich in der Nähe der Cystenwand. Verfolgt man dieses Zellband weiter, so finden sich Übergangsstellen, aus denen deutlich hervorgeht, daß diese Zellverbände nur abgelöste Teile der unten zu besprechenden auskleidenden Zellschicht darstellen. Ja, es kann soweit kommen, daß die ganze Zellage in toto sich abgelöst hat und als schlauchförmige Bildung in der Cyste frei herumschwimmt.

Nun zur inneren Auskleidung der Cysten. In den meisten Cysten finden wir zwischen Inhalt und dem bindegewebigen Stroma oder den interstitiellen Septen keine Zellage, sondern diese beiden Gewebe sind scharf ohne Zwischenglied voneinander getrennt. Andere Cysten aber weisen eine auskleidende Zellschicht auf. Es waren diese Zellen, die der Deutung und ihrer Herkunft große Schwierigkeit bereiteten. Diese Zellen weisen einen großen Polymorphismus auf in dem Sinne, daß sie stellenweise niedrige, fast platte Zellen darstellen mit rundlichem oder ovalem Kern. An anderen Stellen waren sie mehr kubisch mit einer gewissen Regelmäßigkeit aneinander gefügt. In selteneren Fällen hatten sie den Charakter eines hohen, sehr regelmäßigen, einschichtigen Cylinderepithels, wie man sie etwa in Ovarialcystomen findet. An diesen überraschenden Stellen waren die Kerne oval und radiär gestellt, derart, daß man ein typisches Drüsenepithel vor sich zu haben glaubte. Taf. VI Fig. 2 gibt eine solche Stelle wieder. Neben diesen selteneren Stellen fanden sich, oft direkt

ineinander übergehend, die Zellen unregelmäßig, besonders in der Höhe; neben extrem hohen lagen kleinere, fast kubisch zu bezeichnende Zellen, deren Kerne nicht mehr so gleichmäßig radiär gestellt waren. An eben diesen etwas ungeordneteren Stellen ließ sich feststellen, daß und wie zellige Elemente aus dem Verbande in den Cystenraum sich lösten, und mit großer Wahrscheinlichkeit dürfen die oben erwähnten freien Zellen in den Cysten auf eine Art von Desquamation aus den auskleidenden Zellagen zurückgeführt werden. Taf. VI Fig. 3 entspricht einer solchen Stelle und befindet sich in der direkten Fortsetzung der Zellage einer Cyste, der schon Taf. VI Fig. 2 entnommen wurde. Aus technischen Gründen wurden diese beiden eigentlich zusammenhängenden Stellen als getrennt dargestellt. Wurden nun nochmals die erwähnten Gerinnungslinien auf ihren Zusammenhang mit den die Cyste auskleidenden Zellen untersucht, so ergab sich, daß oft besonders die senkrecht zur Cystenwand stehenden Linien direkt diesen hohen Cylinderzellen zu entsprechen schienen, ja es ließ sich eine absolut scharfe Grenze zwischen Zelle und Cysteninhalt nicht aufstellen (als ob diese Zelle in Sekretion sich befände).

Die Zellage fand sich an einzelnen Stellen deutlich einschichtig, besonders wenn sie aus diesen selteneren hohen Cylinderzellen bestand. Andere Stellen wiesen aber ebenso deutlich Mehrschichtigkeit auf, dann aber mehr niedrigere Zellen; wir glauben Täuschung durch Schiefschnitte und wirkliche Mehrschichtigkeit deutlich voneinander unterscheiden gekonnt zu haben. Andere spärliche Stellen schließlich waren mit kleinen bindegewebigen Erhebungen versehen, so daß kleine Papillen sich ergaben, die dann von den epithelähnlichen Zellen kammförmig überzogen wurden. Die Ablösung dieser Zellschicht wurde oben schon erwähnt, ebenso daß sich die ganze Auskleidung röhrenförmig von der Wand abhebt und in das Cysteninnere fällt; sie wird dann ganz vom Cysteninhalt umspült, kann sich kräuseln und falten, so daß Bilder entstehen, die auffallend an kollabierte Drüsenschläuche an irgend einem flüssigen Medium erinnern. Ganz besonders neigen die hohen Cylinderzellagen zu den Totalablösungen. Werden diese abgelösten Zellgruppen schief getroffen, so täuschen sie dann größere Zellmembranen aus ziemlich gleichmäßigen polygonal erscheinenden Zellen vor, so wie etwa hohes Pflasterepithel. Daneben aber ließ sich mit Sicherheit auch feststellen, daß diese Zellen an verschiedenen Stellen solides Gewebe darstellen konnten in Anlehnung an Tumorgewebe.

Untersuchen wir das Verhalten von dem Gerüst zu dieser beschriebenen Zellauskleidung, so ergibt sich eine scharfe Grenze zwischen beiden Gewebsarten nur an den extremen Stellen, die Cylinderzellen aufweisen; diese Grenze ist aber unklar, da, wo die Zellen niedriger, kubischer oder platt sind. Eigentlich typische platte Zellen fanden sich nur an wenigen Stellen der Cysten, nur in den kleineren. Es

konnte keine trennende Schicht — Membrana propria — festgestellt werden.

Was die Form der Cysten anbelangt, so herrscht die rundliche meist vor, freilich mit Veränderungen nach allen Seiten, so daß, wenn z. B. zwei größere Cysten zusammenstoßen, die benachbarten Hohlräume eine komplementäre Gestalt annehmen. Die meisten Cysten stehen miteinander in Verbindung, indem die Gerüstbalken ein nicht geschlossenes Netz bilden. Durch diese Kommunikation der einzelnen Cysten untereinander glauben wir eine Möglichkeit der Erklärung gefunden zu haben für das Zustandekommen der Ablösungen, insbesondere der röhrenförmigen Totalablösungen. Findet nämlich das Hereinfließen von Cysteninhalt aus einer benachbarten Cyste in eine mit einer Zellage ausgekleidete Höhle statt, so wird die Zellröhre zu klein in der sich nun erweiternden Cyste und wird jetzt vollkommen von dieser Gallerte umspült, die bei einigem Druck und etwa mangelndem Gegendruck wohl imstande ist, die erwähnten Falten und Kräuselungen in der Zellröhre hervorzubringen. An extremen Stellen fanden sich lange Bänder dieser Zellreihen enge aneinander gepreßt.

Neben den mehr rundlichen Cysten wies das bindegewebige Gerüst noch unregelmäßige Maschen auf, die mit Gallerte gefüllt waren. Sie enthielten die gleichen Gerinnungslinien und zeigten die gleiche Färbbarkeit. Hier fehlten meist die Zellauskleidungen. Es machte mehr den Eindruck wie hochgradig ödematöses Bindegewebe, wo die einzelnen Balken eben durch diese gallertigen Massen auseinander gedrängt worden sind. In schwächerem Maße ausgebildet, zeigten sich auch mehr spaltförmige, cylindrische Räume im Stroma, aber hier fanden sich in nicht seltenen Fällen wieder auskleidende Zellen. Es gelang oft den Zusammenhang festzustellen zwischen diesen mit epithelähnlichen Elementen belegten Spalten und den größeren Cysten, wenn auch mit Einschaltung von etwas unregelmäßigeren Hohlräumen mittlerer Größe. Auf einem Block (Nr. 8) fanden wir noch ein Bild, das wir ausdrücklich anführen wollen. Eine große Cyste, ausgekleidet mit Epithel ziemlich hoher, cylindrischer Form setzte sich direkt fort in einen spaltförmigen Raum, der erfüllt war von der Gallerte und ausgekleidet mit dem sehr hohen Cylinderepithel. Man glaubte einen Drüsengang vor sich zu haben, der nach der einen Seite direkt mit der Cyste in Verbindung steht.

Damit dürften die Cysten und ihr Inhalt genügend charakterisiert sein, und wir wenden uns nun zum Gerüst der Neubildung, in welches die Cysten eingebettet liegen. Es besteht dieses fast ausschließlich aus Bindegewebe fibröser Natur, darin sind vereinzelte Fettstellen verteilt. Ausschließlich aus Bindegewebe, fast ohne Zellen, bestehen nur die dünnsten Septen, während die etwas dickeren Balken zellreicher sind, wie jüngeres Gewebe mit reichlichen Fibroblasten und Bindegewebszellen. Gegen die größeren Cysten zu ist das Gewebe derber, fibröser, zellärmer,

wie wenn ein Druck auf diese Stellen stattgefunden hätte. Ziemlich reich ist die Blutgefäßverteilung, auffallend sind alle Gefäße, selbst diejenigen kleinsten Kalibers, strotzend mit Blut gefüllt (gestaut?). Die Blutgefäßendothelien sind sichtbar und zeigen keine deutliche Veränderungen. Neben den Blutgefäßen durchziehen in geringerer Zahl Spalten und Kapillaren das Stroma; diese sind oft mit auffallend deutlichen Endothelien ausgekleidet, sie enthalten im Zentrum oder Lumen, soweit dieses nicht durch die auskleidenden Zellen verlegt ist, keine Blutkörperchen, im Gegensatz zu den ebenso großen Blutgefäßkapillaren, auf deren Füllung wir oben hingewiesen haben; eine besondere Wand mit Spindelzellen wie in den Blutgefäßscheiden fehlt, kurz, wir dürfen sie wohl mit Wahrscheinlichkeit als Lymphkapillaren bezeichnen. Allerdings fällt bei diesen die epitheliale Umwandlung der Endothelien ganz besonders auf. Aus der Kombination verschiedener Schnitte läßt sich an mehreren (verschiedenen) Stellen ein Übergang dieser Spaltenräume in erweiterte Hohlräume, ja schließlich durch diese in die Cysten nachweisen. Diese Lymphspalten, wie wir sie bezeichnen wollen, sind an einzelnen Stellen mit großen polygonalen Zellen vollkommen ausgefüllt und erweitert und machen geradezu den Eindruck von Karzinomschläuchen. Die Ähnlichkeit dieser Zellen mit den frei oder in Gruppen im Cysteninhalt schwebenden zelligen Gebilde ist eine unbestreitbare. An einer Stelle beobachteten wir, wie die eine Hälfte eines solchen Zellschlauches als solche bestand, während im gleichen Zellschlauch die andere Hälfte durch die Gallerte ausgefüllt wurde. Die Grenze zwischen dieser letzteren und den tumorartigen Zellen war ebenfalls eine nicht scharf abgegrenzte, das Zellprotoplasma ließ sich von dem Cysteninhalt nicht scharf trennen. Nun ist aber angesichts solcher Bilder der Schluß des Nebeneinander auf das Nacheinander doch sicher berechtigt, und wir glauben danach die histogenetische Vermutung ausdrücken zu dürfen, es möchte diese Neubildung vielleicht entstanden sein durch eine Affektion der Lymphspalten, die zur Ausfüllung dieser mit Zellen und nachheriger Erweiterung durch die gallertigen Massen führte. Doch davon unten mehr. Angestrengt suchten wir, angeregt durch die Fälle in der Literatur, ob sich an eben diesen Stellen in den Lymphkapillaren neben den zelligen Elementen noch Endothelien auffinden ließen, doch ohne Erfolg, es war einfach der ganze Spaltraum ausgefüllt. In etwas weiteren Lymphkapillaren fanden wir alle Stufen der epithelialen Umwandlung der Endothelien bis zur Desquamation. Die abgelösten Stellen aber boten wiederum die größte Ähnlichkeit mit den ganz frei in den großen Cysten sich findenden einzelnen Zellen. Muskelfasern fanden sich nicht in der Neubildung.

Wir untersuchten ferner die Übergangsstellen vom Mesenterium in den Darm, dann auch die Magenschleimhaut und begaben uns damit in das schwierige Gebiet der „Randpartieen“ unserer Neubildung, nicht

um die Histogenese aufzufinden, dafür sind wir uns zu sehr der RIBBERT'schen Vorsichtsmahnung (2) bewußt, sondern vielmehr in der Absicht, vielleicht einen Einblick zu bekommen in den Wachstumsmodus unseres Tumors und in die Reaktion des befallenen Gewebes. Doch war die Deutung der hier sich zeigenden Bilder eine sehr schwere. Beim Magen hört die Neubildung direkt an der Muskularis auf. Bis an diese heran finden sich kleine Cystchen. Das Gerüste ist sehr bindegewebig, fast fibrös. Auch makroskopisch fanden sich ja hier ein derberes Gewebe und ferner auch diese eigentümlichen beerenartigen Gebilde. Wenn wir kurz auf diese eingehen, so ergibt sich, daß sie aus einer sehr derben, kaum schneidbaren dicken Schale bestehen, in der sich gar keine zelligen Elemente vorfinden; im Innern ist es ein enges bindegewebiges Netz, in dessen Maschen ebenfalls geringe Mengen der gallertigen Massen nur mit viel dichteren Gerinnungslinien tinktoriell nachweisbar sind. Auskleidende Zellagen konnten nicht nachgewiesen werden. Anhangsweise sei erwähnt, daß sich solche Gebilde als Corpora libera in den verklebten Tumormassen fanden und bei der Isolierung des Darmes frei zutage traten. Neben der Derbheit des Stromas unserer Neubildung an der Magenschleimhaut fiel nur sein etwas vermehrter Zellgehalt auf, sowie auch die stark vermehrte Blutgefäßzahl. Der Zellreichtum ist bedingt durch eine mäßige Ansammlung von Lymphocyten, und dazwischen finden sich die schon erwähnten größeren polygonalen oder rundlichen Zellen, wie wir sie in den Cysten, ferner auch in den Lymphkapillaren fanden. Die Magenschleimhaut war ohne Besonderheit.

An den Grenzgebieten der Neubildung gegen den Darm zu erwies sich dieser an den untersuchten Stellen auch mikroskopisch intakt, eine Durchwucherung der Darmwand konnte nirgends nachgewiesen werden. Es waren nur in der Serosa auffallende Veränderungen vorhanden. Sie erwies sich als sehr aufgelockert und zellreich, und zwar fanden wir auch hier herdförmige Ansammlungen von Lymphocyten, die ganz den kleinen Lymphdrüsen der Darmwand entsprachen, ziemlich scharf abgegrenzt, daneben aber wiederum diese größeren Zellen, die wir auch an den Grenzgebieten der Magenwand feststellen konnten, und zwar hier in ziemlichem Polymorphismus, in verschiedener Größe von Zelle und Kern, oft in riesenzellenähnlichen Gruppen, oft in leiser Andeutung an die drüsenähnlichen Zellschläuche der Cystenwände. Eigentliche Cysten fanden sich in diesen Bezirken weniger. Als fernere Bestandteile erwähnen wir eosinophile Zellen in nicht geringer Zahl. Das Stroma oder bindegewebige Gerüst erwies sich nun aber gänzlich überschwemmt von diesen epitheloiden Zellen; während man an einzelnen Stellen eine Abhängigkeit derselben von angedeuteten Spalträumen zu erkennen glaubte, waren andere Bindegewebsbezirke eigentlich davon infiltriert, sie mußten überall hin ausgeschwärmt sein; die Ähnlichkeit mit einem großzelligen Sarkom war eine große. Entfernte man sich noch mehr vom Darm

weg, so kam man zu den gewohnten Bildern dieser cystischen, rätselhaften Neubildung. Es bestätigte sich auch hier die oft erprobte Erfahrung bei Tumorenuntersuchungen, daß eben die Grenzgebiete der Neubildung der histo-diagnostischen Deutung oft die größten Schwierigkeiten bereiten können, wenngleich diese Stellen für Wachstumsstudien nur ungern vermißt würden. Es hatte das ganze Gewebe hier ein unruhigeres, weniger ordentliches Gefüge. Auffallend waren auch hier die prallgefüllten Blutkapillaren, sowie die auch hier mit gewucherten Endothelien ausgelegten Lymphkapillaren.

Vom Fettgewebe möchten wir noch anführen, daß es stellenweise recht zellreich war. In den Maschen der Fettzellen (das Fett selbst war natürlich durch die Einbettung in Celloidin aufgelöst und weggeschwemmt) fanden sich neben den gewöhnlichen Kernen noch kleine rundliche lymphocytenähnliche Kerne vor. Deutlich ließen sich Blut- und Lymphgefäßkapillaren (letztere ebenfalls mit sehr deutlichem Endothel) unterscheiden. Nicht an allen Stellen war das Fett weggeführt, sondern es fanden sich vereinzelte Zellgruppen, deren Inhalt trübe, körnig-krümelig, mit Eosin rotviolett sich färbend, erschien, allen fettlösenden Bestandteilen der Einbettung (Alkohol. absol. und Äther), sowie der Färbung (Alkohol und Ol. origani sowie Xylol-Kanadabalsam) getrotzt hatte, sich mikrochemisch also vom übrigen Fett unterschied. Da dann auch der Kern sich schlecht färbte, geben wir der Vermutung Ausdruck, es könnte sich um irgend einen Rückbildungsvorgang oder eine Nekrose dieser Fettzellen handeln, vielleicht infolge mangelnder Ernährung usw.

Auch einzelne Inseln von gallertigen Massen konnten im Fettgewebe aufgefunden werden, sie verhielten sich tinktoriell wie die Massen der großen Cysten.

Auf einen Punkt ist noch einzugehen, das Verhalten des peritonealen Endothels, und wir müssen gestehen, daß uns die mikroskopischen Bilder weniger fast als die makroskopische Betrachtung gelehrt haben. Es fanden sich verschiedene Stellen, ganz besonders an den erwähnten Grenzgebieten am Darm, wo sich verfolgen ließ, wie das Serosaendothel vom Darm aus über die Neubildung zog; wir haben bei der makroskopischen Betrachtung und Verarbeitung des Präparates auch die ganz sichere Überzeugung gewonnen, daß sich der Tumor unter den Deckzellen des Peritoneums also subepithelial entwickelte, aber erklärlicherweise konnten wir mikroskopisch keine normalen Stellen darin auffinden, indem das Peritonealendothel sich überall durch die Adhäsion in charakteristischer Weise veränderte, zugrunde ging usw., wie dies durch die Arbeiten über künstlich erzeugte peritonitische Reizungen bekannt ist (Borst (3), Marchand (4), Mönkeberg (5).) Es mußte auch hier der makroskopische Befund die mikroskopischen Bilder erläutern und erklären helfen.

Zur Ergänzung der mikroskopischen Untersuchung dieses Falles seien noch folgende Befunde erwähnt.

Lymphdrüsen fanden sich in geringer Zahl, sowohl in der Nähe des Darmes als auch in vereinzelten Stellen des Tumors. Sie erschienen in keiner Weise verändert, es fehlten darin fremde Bestandteile, sie boten zu keinen Verdachtsmomenten Anlaß. Auch die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe des Körpers bestätigten nur die makroskopischen Befunde. Sämtliche Organe waren frei von Tumormassen. Wir betonen noch das Vorhandensein einer gutartigen teils adenomatös-kolloiden, teils fibrösen Struma, wie sie in unseren Berggegenden wohl als Norm gerechnet werden kann, ferner die benigne fibroadenomatöse Entartung der Prostata, die in vivo beim ersten Spitalaufenthalt schon aufgefallen war.

Epikrise und Diagnose.

Wenn wir noch einmal kurz die Hauptpunkte dieser Neubildung ins Auge fassen wollen, so ergibt sich folgendes Bild.

Das Wachstum dieses Tumors erstreckt sich über wenigstens 10 Jahre, es geht sozusagen ohne Einfluß auf den Allgemeinzustand des Körpers und die Funktionen der Organe vor sich. Erst kürzere Zeit vor dem Tode treten Erscheinungen von Raumbeengung usw. auf. Der Exitus erfolgt in höherem Alter (65 J.) nicht direkt infolge der Neubildung, sondern bedingt durch eine Lungenembolie, die allerdings wohl auf die veränderten Zirkulationsverhältnisse durch den Tumor entstanden sein wird. Bei der Probelaparotomie, dann aber ganz besonders bei der Autopsie lassen sich folgende Merkmale der Neubildung erheben.

Es handelt sich um eine Geschwulst, die mit großer Wahrscheinlichkeit unter dem Peritonealendothel sich entwickelte und deren Hauptbestandteile Cysten sind. Sie ist ausgesprochen *produktiv* und hält sich in ganz bestimmten Gewebsbezirken; ein Durchwuchern oder Verlassen derselben und Eindringen in andere Organe konnten nicht festgestellt werden, von einem *destruktiven* Fortschreiten *kann nicht die Rede sein*; sie bricht nicht in das Blutgefäßsystem ein, entsendet auch keine Keime zur Metastasierung in entfernte Organe. Somit muß ihr klinisch wie auch pathologisch-anatomisch jede Malignität abgesprochen werden. Die chemische Untersuchung erklärte den Cysteninhalt als eingedickte *Lymphe*. Wir glauben ferner mit größter Wahrscheinlichkeit Bilder gefunden und beschrieben zu haben, die dartun, daß die Neubildung mit dem Lymphgefäßsystem in nächstem Zusammenhang steht, auch war dies schon a priori zu vermuten, indem die Ausschließlichkeit der Lokalisation wohl kaum anders zu deuten gewesen wäre. Ein cystischer Tumor aus der echten Bindegewebsreihe (Sarkom) kann angesichts der mikroskopischen Bilder wohl nicht in Frage kommen. Wenn wir kurz die cystischen Tumoren des Peritoneums und des Abdomens durchgehen wollen und zugleich die Möglichkeit der Identifizie-

rung mit unserer Neubildung versuchen, so gelangen wir zu folgenden Schlüssen.

Der Echinococcus multilocularis s. alveolaris ist kaum in Betracht zu ziehen. Das Fehlen des typischen lamellären Gewebes, sowie von Hacken und Scolices gegenüber der epithelialen Cystenauskleidung, ferner auch das Freisein aller Organe, die Beschränkung nur auf das bestimmte Gebiet, endlich die chemische Untersuchung des Cysteninhaltes schließen den Parasiten mit Sicherheit aus.

Unter den cystischen Abdominaltumoren müßten wir ferner der Enterokystome gedenken. Sie wurden in klassischer Weise von Roth (6) beschrieben und erklärt. Charakteristisch für diese Cystenbildungen ist ihre Lage in der Nähe des Meckel'schen Divertikels oft in direkter Verbindung mit dem Nabel. Es sind seltene Fälle bekannt geworden, wo ein Zusammenhang mit Darm oder Nabel ganz fehlte; ferner wurden angeborene adenomatöse oder karzinomatöse Geschwülste des Darms, bei denen ein Zusammenhang mit der Darmschleimhaut nicht vorlag, auf solche cystische Dottergangsgeschwülste zurückgeführt. In einer der letzten Zusammenstellungen über diese Cysten konnte Runkel (7) ungefähr 20 Fälle zusammenbringen. Aber in allen Fällen waren histologisch mehr oder weniger deutlich Bestandteile der Darmschleimhaut oder der Darmwand nachzuweisen.

Gegen die Einreihung unserer Neubildung in diese Cystengeschwulstkategorie spricht auch das Fehlen von Muskelelementen, Nerven, Lymphfollikeln, darmdrüsenähnlichen Bildungen; das Epithel der auskleidenden Zellen war wohl cylindrisch, es fehlten aber Becherzellen, endlich war der Inhalt der Cysten Lymphe, was mit der Tätigkeit von versprengten Darmepithelien kaum in Verbindung gebracht werden kann.

Eine Geschwulstart mit Sicherheit auszuschließen, möchten wir uns nun sehr angelegen sein lassen, das Karzinom. Wie wir vorgreifend bemerken wollen, werden wir versuchen, unsere Neubildung als endothelialer Natur und Herkunft zu erklären. Bei der augenblicklich so aktuellen Frage über die Endotheliome ist es wohl begreiflich, daß ein Fall als solches diagnostiziert wird, daß aber dann später diese Diagnose der Kritik nicht standhalten kann. Der Grund dafür liegt bekanntlich in der oft sehr schwierigen Differentialdiagnose zwischen Endotheliom und Karzinom. In seinem ausgezeichneten Werke über die Lehre von den Geschwülsten betont Borst (8) diesen Umstand ganz besonders. Nach ihm ist es oft geradezu unmöglich, von rein morphologischen Gesichtspunkten die beiden Geschwulstarten zu trennen; es können verschiedene Faktoren zusammentreten: die flachen Endothel-

zellen in den krebsähnlichen Alveolen können epithelähnlich werden, durch eine kubische oder cylindrische Gestalt, die Alveolen sind nicht vollkommen mit zelligem Material ausgefüllt, oder durch eine sekretorische Tätigkeit der Endothelzellen treten große Hohlräume auf; dann erinnern die Bilder bis zur Unmöglichkeit der Unterscheidung an Drüsenkarzinome. Auf der anderen Seite können in wirklichen Karzinomen die Zellen des Parenchyms und das Stroma Veränderungen der Gestalt durchmachen, die morphologisch viel eher einem Endotheliom entsprechen würden.

Es erklärt sich auf diese Weise, daß eine große Reihe von Endotheliomen durch andere Forscher als Karzinome erklärt wurden, gestützt auf einige mikroskopische Bilder. So hat z. B. Borrmann (9) den Fall von multiplen Tumoren am Magen und Darm von Ssobolew (10) eher als Gallertkarzinom ansehen wollen. Wir möchten, um solchem Schicksal zu entgehen, doch mit besonderem Nachdruck betonen, daß zur Diagnose einer Neubildung nicht nur ausschließlich einige mikroskopische Präparate genügen können, sondern wir sind der Überzeugung, daß, ganz besonders in diesen mikroskopisch so schwierigen Fällen, dem makroskopischen Befunde und dem klinischen Verlaufe eine wesentliche diagnostische Bedeutung auch zukommt. Wir müssen anerkennen, daß uns bei der Betrachtung der mikroskopischen Bilder ab und zu der Gedanke an ein Karzinom, auch an ein Gallertkarzinom, gekommen ist, ja an einzelnen Stellen dürfte auch hier die mikroskopische Differentialdiagnose nicht leicht sein, dennoch aber weisen wir diese Diagnose mit allergrößter Wahrscheinlichkeit zurück. Eine Neubildung, die 10 Jahre beobachtet wurde, die wahrscheinlich in ihren Anfängen noch weiter zurückliegt, die fernerhin trotz ihrer gewaltigen Ausbreitung keine Funktionsstörung verursachte und keine Kachexie zur Folge hatte, kann klinisch kein Karzinom sein. In der Krankengeschichte wird ausdrücklich hervorgehoben, daß trotz der Größe des Tumors das Allgemeinbefinden des Patienten nicht gelitten habe. Die Zunahme des Körpergewichtes wird ebensosehr auf das Wachstum der Neubildung zurückgeführt werden müssen. Bei der Sektion konnte der Gedanke an Karzinom gar nicht aufkommen; es wurde an andere, vielleicht myxomatöse Tumoren gedacht, so besonders an ein Lipomyxom (Virchow, Waldeyer, Ritter, Virchow's Archiv Bd. 32 und 36), denn im Vordergrund war der cystische Charakter der Geschwulst, der doch von einem Gallertkrebs nicht in der Weise vorgetäuscht werden könnte. Bei der Durchforschung der Literatur über Gallertkarzinome fanden wir nirgends auch nur die Möglichkeit ähnlicher Bilder angeführt. Faustgroße, glattwandige Cysten kann ein Carcinoma gelatinosum nicht bilden. Zu verschiedenen Malen betonten wir den exquisit produktiven Habitus, den die Affektion auf den Beobachter machte. Das Karzinom aber ist seiner Natur nach destruktiv; unsere Neubildung hat trotz ihrer gewaltigen Ausdehnung das Gebiet der Lokalisation nie überschritten, ein Ein-

wuchern in irgendein Organ fand sich nicht, trotz sorgfältiger Untersuchung. Es fehlte fernerhin jede Spur von Metastase, ein Umstand der bei Krebs von dieser Größe doch sehr auffallend wäre. Ein exquisit infiltratives Wachstum kommt freilich in seltenen Fällen von scirrhösen und gallertigen Karzinomen, vor allem des Magens vor, wo die Geschwulst sich ausschließlich im Mesenterium verbreitet, aber dann sind ihm keine Grenzen gesteckt, ein Einwachsen in die Organe oder jedenfalls in die Schleimhaut des Darmes wird nie vermißt, so entstehen dann narbige Gewebszüge, Strikturen und Stenosen jeder Art, so der Feldflaschenmagen, auch fehlt die Geschwulstkachexie in allen diesen Fällen nicht.

Fassen wir alle Punkte zusammen, so glauben wir uns berechtigt, mit Sicherheit ein Karzinom auszuschließen, wenn da und dort die mikroskopischen Bilder diesen Verdacht erwecken sollten.

Es bleiben uns nun noch die Neubildungen cystischen Aufbaues, die dem Lymphgefäßsystem entstammen. Ein Teil davon geht auf eine Retention von Lymphe oder Chylus zurück und findet sich im Netz oder im Mesenterium (vgl. Aschoff (11) Cysten in Lubarsch-Ostertag's Ergebn.). In den meisten Fällen handelt es sich um eine größere Cyste, es wurden jedoch auch multilokuläre Lymphcysten chylösen oder rein serösen Inhaltes beschrieben. Wir sind die Literatur über diesen Gegenstand durchgegangen und halten es nicht für nötig, diese genau anzugeben, da seit dem Erscheinen des grundlegenden Werkes von Borst (8), allwo die Literatur mit größter Sorgfalt zusammengestellt ist, die Mitteilungen über diese immerhin nicht häufigen Fälle nur spärlich waren. Wir nennen nur die neueren Arbeiten von Sick (12), wo auch die neuere Literatur berücksichtigt ist. Alle diese Geschwulstarten gehören zum großen Teil in die Gruppe der cystischen Lymphangiome — Lymphangiektasia cystica. Nach Borst (8) kommen diese Tumoren meist kongenital auch im Mesenterium vor; in ansehnlicher Größe, kombiniert oft mit gewaltiger Blutgefäßentwicklung. Größere Zusammenstellungen finden sich bei Lion (13), über 45 Fälle, bei Hackspill (14), der über 23 Cysten der Bauchhöhle im Kindesalter berichten konnte. Unter diesen Fällen fanden sich verschiedene, die makroskopisch mit unserer Neubildung große Ähnlichkeit hatten, ganz besonders die Fälle von Sick (12) (l. c.) und Schmidt (15). Aber histologisch tritt sofort ein Hauptunterschied auf, der unsere Neubildung scharf von den cystischen Lymphangiomen scheidet. In allen Fällen, die wir daraufhin nachgesehen haben, fanden sich als Auskleidung der Cysten entweder keine oder nur einfache platte normale Lymphgefäßendothelien (es tritt das Moment der Stauung deutlich hervor), auch wurden Muskelfasern im Bindegewebe nur selten vermißt. Auch der Fall von M. B. Schmidt (15) gleicht sehr unserer Neubildung, jedoch wird geradezu dort eine Muskelhypertrophie gefunden und als Regel bei den Lymphangiomen aufgestellt. Da nun aber unsere

Geschwulst ausgekleidet ist mit einer sehr polymorphen Zellage, die allem Anschein nach in Wucherung begriffen ist, die sogar in die Umgebung der Lymphgefäße auszuwandern imstande ist, da ferner einer der häufigen Bestandteile der typischen Lymphangiome, die Muskelfasern, fehlt, können wir uns nicht zu dieser Diagnose entschließen. Borst betont jedoch ausdrücklich, daß zwischen den cystischen Lymphangiomen und den gleich zu besprechenden cystischen Endotheliomen mannigfache Beziehungen und Ähnlichkeiten bestehen. Als sehr selten bezeichnet er die cystischen Lymphangiome des Peritoneums und weist auf einen Fall von F. Henke, auf den wir unten noch zu sprechen kommen werden.

Es erübrigt uns, zum Schlusse noch die Geschwülste, die durch Wucherung der Endothelien von Lympfgefäßen, Bindegewebsspalten und den serösen Häuten ausgehen, einer Besprechung zu unterziehen; wir meinen die Lymphangoendotheliome, und zwar kommt nur ihre cystische Form in Betracht.

Wir sind bisher per exclusionem zu dieser Tumorengruppe gekommen und zwar nicht nur in dieser Abhandlung, sondern faktisch auch bei der ganzen makro- und mikroskopischen Bearbeitung dieser Neubildung. Ja, wir haben uns anfänglich etwas gescheut vor dieser Diagnose angesichts der schweren Identifizierung und des nicht allzu seltenen Schicksals der späteren Veränderung derselben durch Nachuntersucher. Nun glauben wir uns aber in den Stand gesetzt, auch eine Reihe positiver Beweisstücke zur Stütze dieser Diagnose erbringen zu können.

Die ganze Frage nach den Endotheliomen erfreut sich, wie schon erwähnt, augenblicklich eines großen Interesses, es mehren sich die Arbeiten darüber mit jedem Jahr. Seitdem His 1865 und Golgi 1869 die Namen Endothel und Endotheliom in die Wissenschaft eingeführt haben, zählen die Abhandlungen über diesen Gegenstand schon nach Hunderten, wir sind daher nicht in der Lage, eine erschöpfende Angabe der Literatur zu geben, um so mehr, als im Zeitalter der referierenden Werke und Zentralblätter kein eigentliches Bedürfnis danach mehr besteht. Wenn wir nun kurz die Merksteine der Endotheliomliteratur angeben dürfen, so sind als die grundlegenden Arbeiten die von Waldeyer (17) und die von Kolaczek (18) zu bezeichnen. Ihnen folgten die Abhandlungen von Volkmann (19), Hinsberg (20) und Krompecher (21). Die neuste und ausführliche Bearbeitung dieser Frage verdanken wir Borst (8), der in seiner ausgezeichneten Geschwulstlehre seine eigenen reichen Erfahrungen zusammen mit der wohl vollkommenen Literatur niedergelegt hat. Wir werden im folgenden uns vielfach darauf beziehen müssen.

Über das Vorkommen von cystischen Lymphangioentholiomen bemerkt Borst ihre große Seltenheit. Die Fälle in der Literatur sind außerordentlich spärlich. Über die Entstehung derselben werden wir uns unten auslassen. Volkmann (19) und Borst (8) sahen solche

cystische endotheliale Geschwülste in großen Parotistumoren. Auch in gleichen Neubildungen der Pia wurden von Borst solche Cysten gefunden. Wir werden versuchen darzutun, daß noch zwei Fälle der Literatur wohl in die Gruppe zu zählen wären. Wenn also das Vorkommen solcher Geschwülste als gesichert anzunehmen ist, so bleibt uns noch ein Punkt zur ausführlichen Besprechung: ist es möglich, daß die stellenweise ganz regelmäßigen hohen cylindrischen Zellen, mit denen einzelne Cysten unserer Neubildung ausgekleidet sind, von den Endothelzellen abzuleiten sind?

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir etwas weiter ausholen. Ribbert (20) definiert das Endothel von dem rein morphologischen Standpunkte als eine einschichtige Lage zu einem dünnen Häutchen abgeplatteter Zellen, die, durch eine Kittsubstanz zusammengehalten, die serösen Höhlen, die Blut- und Lymphgefäße und die weiteren Bindegewebsspalten auskleiden. Von diesen Zellen aber bis zu unseren hohen Cylinderzellen ist scheinbar eine große Kluft, doch wird sie leicht überbrückt werden können. Wir bemerken beiläufig, daß die Frage nach der Genese der Endothelien die Forscher in zwei Lager geteilt hat; Ribbert und seine Schule sind geneigt, mehr eine epitheliale Herkunft im Sinne des Cölomepithels anzunehmen, während z. B. Kundrat, Borst (3) die bindegewebige Natur dieser Zellen betonen, indem letzterer bei seinen Versuchen über künstlich erzeugte Peritonitis Bilder gesehen hat, die einen direkten Übergang der Serosazellen des Peritoneums in die Elemente zum Aufbau der peritonitischen bindegewebigen Adhäsionen beweisen sollen. Mönkeberg (5) will in allerneuster Zeit die gleichen Befunde und Bilder eher zur Stütze der gegnerischen Ansicht benutzen.

Wir sind damit in ein Gebiet gekommen, aus welchem wir zu unserem Beweise wichtige Punkte gewinnen werden. Seit längerer Zeit hat das Studium der entzündlichen Vorgänge bei den Endothelien viele Bearbeiter gefunden. Wir zitieren nach Borst als Untersucher der akuten Entzündungen Birch-Hirschfeld, Borst, Ribbert, Orth, Rindfleisch, Mönkeberg, für die chronischen Entzündungen Borst, Büngner, Marchand, Nikiforoff, Ribbert, Coën, Orth, Zahn, Freudweiler etc.

Fassen wir das Resultat dieser Untersuchungen zusammen, so ergibt sich, daß jede akute oder chronische Entzündung zu einer lebhaften progressiven Metamorphose führt in dem Sinne, daß die normalen platten Endothelien sowohl der serösen Häute als auch der Blut- und Lymphgefäße imstande sind, ihre ursprüngliche Form aufzugeben und epitheliale, kubische oder gar cylindrische Gestalt anzunehmen. Cylindrische Zellen bei diesen Prozessen wurden gesehen von Ribbert (20) in den Venenkapillaren der entzündlich hyperämischen Milz, so daß das Gefäß eine Ähnlichkeit mit einem Drüsenschlauch bekam. Dieser Befund wurde von Borst bestätigt (cf. auch Marchand p. 109 und 112). Drüsenähnliche Bilder beschrieben mehrere Forscher besonders in den

peritonitischen, pleuritischen und perikarditischen Auflagerungen und Adhäsionen (cf. Borst, Rengöli (21), Meyer (22), Hackspill (11) u. A.), und erklärten dieselben als abgesprengte Serosaepithelien.

Der Ausblick auf die entzündlichen epithelialen Metamorphosen der Endothelzellen hat uns also dargetan, daß die Form dieser Elemente keine absolut feststehende ist, sondern daß z. B. der Reiz der Entzündung einen großen Polymorphismus herbeizuführen imstande ist.

Der eine große Vorteil aber der Entzündungslehre war, daß man immer mehr eine zelluläre Analogie feststellen konnte mit den Veränderungen, die ein anderer Reiz auf die Gewebe ausübt; wir meinen, es haben eigentlich erst diese Studien eine gewisse Klarheit gebracht in die morphologischen Bestandteile der Geschwülste, so daß man neuerdings mit Recht gewöhnt ist, alle zellulären Veränderungen der Tumoren in den Bildern der Entzündungen zu studieren, zu suchen und zu finden. Ganz besonders waren es die Endotheliome, die durch die Entzündungslehre eine wesentliche Klärung erfuhren; haben wir dabei mit Sicherheit eine epitheliale Umwandlung der Endothelzellen, speziell eine cylindrische Form, bei den entzündlichen Vorgängen, gefunden, so werden wir uns nicht mehr wundern, ja noch mehr, wir werden bestrebt sein, in den Endotheliomen diese cylindrische Abart nachzuweisen. Und in der Tat sind Cylinderzellen in Endotheliomen gefunden worden, so wohl zuerst von Volkmann (19) in seiner ausgezeichneten Arbeit über die Parotisgeschwülste; er weist darin ausführlich auf die Mannigfaltigkeit der bei der Endothelwucherung entstehenden Zellformen hin, so daß vollkommene Übergänge festgestellt werden konnten zwischen den einfachen platten bis zu solchen, von den Epithelien nicht mehr abzugrenzenden kubischen, cylindrischen und epithelartig geschichteten Zellen. Seither haben sich dieser Ansicht noch mehrere Forscher (Borst, Schmaus (23) etc.) angeschlossen. Lubarsch (24) fand in den Metastasen eines Pleuraendothels auffallende Cylinderzellen. Eberth und Spude (25) beschrieben ebenfalls ein cylinderzellenhaltiges, tubuläres Endotheliom. Auch Beck (26) führt ein Cylinderepithel in einem Hämangioendotheliom des Humerus an. Ferner sind von Glockner (27) eine ganze Reihe von Endotheliomen bekannt gegeben, die diese Zellen zeigen; bei den beiden letzten Fällen „wurde die Hauptmasse der Geschwulstzellen gebildet von polymorphen, kubischen und cylindrischen Zellen von exquisit epithelartigem Aussehen und der Größe, wie man sie gewöhnlich bei von Drüsen ausgegangenen Karzinomen findet". In seiner Arbeit über die Hodenendotheliome fand Krompecher (28) öfters regelmäßiges Cylinderepithel.

Wir glauben mit dieser Auswahl von Befunden anderer Untersucher genügend Beweise erbracht zu haben, daß ein Cylinderzellenepithel trotz größter Ähnlichkeit mit typischem Drüsenepithel gar nicht so selten in Endotheliomen gefunden wird, ja geradezu, daß diese Abart nur als

Bestätigung des allgemein anerkannten Polymorphismus der Endothelzellen in diesen Geschwülsten aufzufassen ist.

Wenn auf der einen Seite die Differentialdiagnose zwischen Endotheliom und Karzinom oft große Schwierigkeiten bietet, so muß auf der anderen Seite die oft ebenso schwierige Unterscheidung gegenüber von Sarkom betont werden. Es sind besonders die Stellen, wo die wuchernden Endothelzellen zwischen die Bindegewebsfibrillen einzudringen bestrebt sind, so daß Bilder entstehen von Geschwulstarten, die aus etwas unregelmäßigen, diffus angeordneten Tumorzellen, eingebettet in ein ganz feines Bindegewebsnetz, zu bestehen scheinen, kurz, die uns ein Sarkomgewebe vortäuschen. In diesem Sinne möchten wir die oben erwähnten Randpartieen unserer Neubildung deuten, es würde also auch dieser Befund sehr wohl zu unserer angenommenen Diagnose stimmen.

Ganz kurz möchten wir die riesenzellenähnlichen Gebilde erwähnen. Sie wurden verschiedentlich in Lymphgefäßneubildungen gefunden, so von Wegener (29), Klebs (30), Ledderhose (31), Tilger (32) u. A., in Lymphangiomen und Lymphcysten von Glockner (27), (daselbst auch weitere diesbezügliche Literatur), von Krompecher (28) in Lymphangioendotheliomen. Die Abbildungen dieser Gebilde in den beiden Arbeiten decken sich (im großen und ganzen) mit unseren Befunden, wir können daher auf diese verweisen.

Im Jahre 1894 erschien die erste Abhandlung von Heidenhain (33), aus der mit Deutlichkeit den Endothelzellen nun auch noch eine funktionelle Bedeutung zugesprochen wird. Heidenhain bewies eine aktive sezernierende Tätigkeit dieser Belegzellen, sowohl der Blut- und Lymphgefäße als auch der serösen Höhlen. Es wurde diese Ansicht bestätigt durch spätere Arbeiten von Heidenhain, dann von Hamburger (31) und Orlow (35). Trotz der gegnerischen Meinung von Cohnstein (36) hat sich die Heidenhain'sche Theorie allgemein eingebürgert und wird wohl von den meisten Pathologen als feststehend angesehen. Die Pathologie bot ihrerseits verschiedene Beweise für diese Tätigkeit der Endothelzellen; das Auftreten von gallertigen hyalinen Massen, von Glykogen und von Fett in den aus diesen Zellen aufgebauten Geschwülsten konnte nur mit einer sezernierenden Funktion erklärt werden. Schon 1895 schrieb Volkmann (19) in seiner Bearbeitung der Parotisendotheliome, daß die Endothelien schleimige oder hyaline Massen sezernieren können, durch deren Konfluenz im Innern der Zellschläuche Cysten entstehen; durch weiteres Wachstum können sie mit Lymph- und Blutgefäßen in Verbindung treten. Solide Endothelschläuche werden oft durch Auseinanderweichen infolge der Sekretion hohl, und die das Lumen begrenzende Zellen nehmen cylindrische Gestalt und radiäre Anordnung an, so daß vollkommen drüsenartige Bildungen entstehen. (Daneben findet sich auch Wucherung nach dem Typus des Sarkoms.) Ganz gleich äußert sich auch Borst, indem er betont, daß solche Tumoren auf diesem

Wege ein kavernöses oder sogar cystisches Aussehen gewinnen; man erinnert sich der Bilder des kavernösen und cystischen Lymphangioms, nur daß eben die Endothelzellen ihrerseits eine große Rolle bei dieser Neubildung zu spielen haben.

Angesichts solcher Befunde und Auslassungen erfährt unsere Neubildung eine neue Beleuchtung ihrer scheinbar so schwierig zu deutenden Zusammensetzung. Es wird dadurch ihr exquisit cystischer Habitus mit Leichtigkeit in das polymorphe Gebiet der Endotheliome gereiht werden können, und es schwindet damit das letzte Hindernis zur sicheren Diagnose dieser Geschwulstgattung. Nun gewinnt die erwähnte Vermutung, es möchten die „Gerinnungslinien“ als Sekretionsströmungen aufgefaßt werden, bedeutend an Wahrscheinlichkeit, es erklären sich auch die selteneren Bilder von cystischen Räumen unseres Tumors, die in der einen Hälfte mit Geschwulstzellen, in der anderen mit der eben von ihnen sezernierten gallertigen Masse, ihrem Sekretionsprodukt, erfüllt waren.

Wir glauben nun einwandsfrei dargetan zu haben, daß unsere Neubildung aufzufassen ist als

ein cystisches Lymphangioendotheliom der Bauchhöhle,

wobei wir sogleich auf die außerordentliche Seltenheit dieser Geschwulst in dieser Gegend und Ausdehnung hinweisen wollen, und zwar in Übereinstimmung mit allen Forschern auf diesem Gebiete, so vor allem Borst. Das Hauptausbreitungsgebiet (und vermutlich auch die Ursprungsstelle) verlegen wir in die Lymphbahnen des Mesenteriums, sowie in die subperitonealen Lymphgefäße, also auch im Mesocolon, Mesogastrium, im Omentum majus, in dem überziehenden Peritoneum der Abdominalorgane, mit auffallender Freilassung der Darmserosa, wie wenn dort die Lymphwege andere Verhältnisse böten, oder die Geschwulst zeitlich diese Stellen noch nicht ergriffen hätte. Sekundär wurde dann das Peritonealendothel infolge mechanischer Reizung betroffen.

Wir durchsuchten vergeblich die diesbezügliche Literater auf solche Fälle hin. Borst (8) beobachtete ein Endotheliom des Peritoneums mit Cystenbildung; doch betont er, daß die Geschwulst bei ihrem ebenfalls großen Polymorphismus doch im ganzen mehr den Charakter des soliden Endothelioms geboten habe, also des Endothelkrebses der anderen Autoren; die Cysten erklärt er nur als scheinbar durch peritoneale Adhäsionen und Sekretstauung entstanden. Wenn die Bemerkung Volkmann's (19), daß die Serosaendothelien nur in Gesellschaft der Endothelien in den darunter liegenden Saftspalten proliferieren, als zu Recht bestehend angenommen würde, so dürfte der Borst'sche Tumor unserer Neubildung wohl sehr verwandt sein.

Für die Seltenheit dieser Tumoren glauben wir noch eine Erklärung zu geben imstande zu sein, wir fanden nämlich keine einzige gleichbezeichnete Geschwulst; wir betonten mehrmals nach Borst die große Ähnlichkeit und die sehr engen Beziehungen zwischen cystischen Lymphangiomen und -endotheliomen, trotz ihrer prinzipiellen genetischen Verschiedenheit; es könnte daher wohl unter den an und für sich seltenen multicystischen Lymphangiomen des Mesenteriums der eine oder andere Fall sein, den wir, gestützt auf vorstehende Abhandlungen, als Endotheliom erklären würden. Auch daraufhin durchsahen wir die Literatur, überall nach abnormen, die Cysten auskleidenden Endothelien vielleicht kubischer oder cylindrischer Form fahndend. In den meisten Fällen waren die Belegzellen entweder nicht vorhanden oder nur platt. Einen Fall aber glauben wir in unserem Sinne deuten zu können, soweit allerdings aus dem kurzen Referat ersichtlich ist. F. Henke (16) konnte der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in München 1900 einen multiplen cystischen lymphangiomähnlichen Tumor der Bauch- und Brusthöhle demonstrieren. Makroskopisch und mikroskopisch entspricht er eigentlich vollkommen unserem Falle, wenn er auch in der Größe nachsteht, denn er wurde als Nebenbefund bei einem 50jährigen, an den Folgen einer chronischen Cystitis verstorbenen Manne gefunden. Mikroskopisch werden keine Muskelfasern getroffen, jedoch betont Henke in einem Nachtrag das Vorkommen von Cylinderzellen, die ihn an der Diagnose eines gewöhnlichen Lymphangioma cysticum zweifeln lassen und ihn eher zur Annahme einer kongenitalen Neubildung bestimmen möchten. In einer persönlichen Mitteilung betont er, daß der Befund von Cylinderzellen auch nicht absolut gegen die Diagnose einer Neubildung vom Lymphgefäßsystem aus spreche.

In der Diskussion über diesen Fall gaben verschiedene anwesende Pathologen kasuistische Beiträge zu den Abdominalcysten, Borst regte die Frage nach einem Endotheliom gestützt auf seinen oben erwähnten ähnlichen Fall an, doch weitere Literaturangaben fanden sich nicht.

Was die Ätiologie dieser Geschwulst anbetrifft, so befinden wir uns hier auf dem sehr unsicheren Boden der allgemeinen Tumorenursache. Auch die Ursprungsstelle dieser Neubildung bei dieser kolossalen Ausdehnung feststellen zu wollen, ist wohl fruchtloses Beginnen. Während für gewisse cystische Lymphangiome mit großer Wahrscheinlichkeit ein Hindernis in den Lymphbahnen nachgewiesen werden konnte, z. B. infolge narbiger Veränderungen nach langen Darmaffektionen oder Narbenbildungen und Stenosen in den großen Chylusgefäßen, ja im Ductus thoracicus, wodurch diese als Stauungscysten aufzufassenden Neubildungen entstanden, kennen wir für die Endotheliome die auslösende Ursache ihrer Wucherung nicht. Die Histogenese haben wir oben schon erwähnt; die Prognose ist

eine nicht ungünstige von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus; therapeutisch ist bei der außerordentlichen Seltenheit dieser Affektionen noch nichts auszusagen.

Wir glauben die Berechtigung zu dieser ausführlichen Bearbeitung in verschiedenen Punkten zu finden. Klinisch hatte diese Geschwulst schon bedeutendes Interesse durch ihren Verlauf, ihr Verhalten und Einfluß auf Allgemeinzustand und Funktion der Körperorgane und endlich durch ihr makroskopisches Aussehen. Das Hauptinteresse aber bot der Tumor durch seine Natur, seine Ausdehnung und Lokalisation, kurz durch sein makro- und mikroskopisches Verhalten, endlich durch seine scheinbar schwere Deutung. Sollte diese Studie als weiterer Baustein in der allgemeinen und speziellen Geschwulstlehre beitragen können, so würden wir unsere Aufgabe als erfüllt ansehen.

Zum Schlusse erübrigt mir die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef und Lehrer Prof. Dr. P. Ernst für die reiche Unterstützung und mannigfache Anregung bei dieser Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Nachtrag bei der Korrektur.

Während der Drucklegung unserer vorliegenden Arbeit erschien die Geschwulstlehre von Ribbert (Bonn 1904), auf welche kurz einzugehen, wir uns verpflichtet glauben. Im Abschnitt über das Endotheliom wendet sich Ribbert lebhaft gegen diese in letzter Zeit häufig angewandte Diagnose für Tumoren, die sich nicht in die anderen Geschwulstkategorieen einreihen lassen. Die Unsicherheit des Wesens, der Genese und der Funktion der Endothelien, vor allem aber die nicht absolut sicher beobachtete Entstehung von Neubildungen aus diesen Zellen, bewegen Ribbert, die Berechtigung der Bezeichnung „Endotheliom" überhaupt in Frage zu stellen. An den bisher beschriebenen Fällen übt Ribbert eine teilweise berechtigte scharfe Kritik aus und läßt nur eine geringe Anzahl gelten. Außer den oben erwähnten Gründen für dieses ablehnende Verhalten spricht Ribbert überhaupt den Endothelien eine solche weitgehende Metaplasie, wie sie die Zellen dieser Tumoren zeigen, vollständig ab. Damit aber können wir uns nicht einverstanden erklären, gestützt auf die oben erwähnten (cf. p. 110 u. 111) Befunde bei den

entzündlichen Erscheinungen an diesen Zellen. Ribbert selbst (20) beschrieb cylindrische Venenkapillarendothelien. Es ist daher die Möglichkeit einer Formveränderung mit Sicherheit zuzugeben, und also der Polymorphismus resp. die Metaplasie in diesen Tumoren keine Unmöglichkeit. Wenn Ribbert ferner angibt, es sei vor allem das morphologische Verhalten der Tumorbestandteile für die Diagnose maßgebend, so darf nicht außer acht gelassen werden, daß durch den Reiz der Neubildung eben diese Bestandteile auch morphologisch verändert sind und daher keinen sicheren Rückschluß auf ihre Natur mehr erlauben; der gleiche Autor hat an anderer Stelle diesen Umstand ebenfalls benutzt (2). Es kann die Form allein der Zellen nicht ausschlaggebend sein.

Wenn wir unsere Neubildung nach diesen neusten Ribbert'schen Ausführungen ansehen wollten, so würden wir uns nach seinem Vorgange leicht helfen können durch Annahme eines „karcinomähnlichen“ Tumors ausgegangen von versprengten, jetzt nicht mehr erkennbaren Keimen (also vielleicht nach Art der adenomatösen Formen von Enterokystomen [cf. oben]). Allerdings müßten wir uns bewußt sein, daß wir durch die „Karcinomähnlichkeit“ den alten, scharf umgrenzten Begriff des Karcinoms erweitern, ohne freilich dadurch mehr Klarheit gebracht zu haben, weder in das Gebiet des Karcinoms noch in das interessante Kapitel vom Endothel und Endotheliom.

Wir betonten aber schon oben, daß zum Begriff Karcinom ebenso sehr auch der klinische Verlauf und das grob anatomische und makroskopische Aussehen gehören; und von diesen Gesichtspunkten aus ist die Krebsähnlichkeit unserer Neubildung allerdings eine sehr schwache.

Demnach halten wir noch fest an der oben gestellten Diagnose, der Folgezeit überlassend, das Wesen von Endothel und Endotheliom noch weiter aufzuklären; wir bekennen uns noch zur Ansicht, wie sie im großen und ganzen in der Borst'schen Geschwulstlehre niedergelegt ist.

Schließlich weisen wir noch hin auf den Fall von E. Schürmann, Endothelioma ovarii lymphaticum cysticum, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie Bd. 50 p. 233, wo auch die übrige Literatur über die Ovarialendotheliome angegeben ist.

Literaturverzeichnis.

1) Virchow, R., Die krankhaften Geschwülste, 1840.
2) Ribbert, Das pathologische Wachstum, 1896.
3) Borst, Habilitationsschrift, Über das Verhalten der Endothelien, 1897.
4) Marchand, in „Prozeß der Wundheilung“, 1901.
5) Mönkeberg, Über das Verhalten der Pleuroperitonealepithelien, Ziegl. Beitr. Bd. 34.

6) ROTH, Über Enterokystome, Virch. Arch. Bd. 86.
7) RUNKEL, Cystische Dottergangsgeschwülste, I.-D., Marburg 1897.
8) BORST, Die Lehre von den Geschwülsten, 1903.
9) BORRMANN, in Lubarsch-Ostertag's Ergebnissen 1900/1901. Referat über Endothelien.
10) SSOBOLEW, Multiple Tumoren am Magen und Darm usw., Virch. Arch. Bd. 161.
11) ASCHOFF, in Lubarsch-Ostertag's Ergebn. 1895. Refer. über Cysten.
12) SICK, Über Lymphangiome, Virch. Arch. Bd. 170 und 172.
13) LION, Über Lymphcysten des Lig. latum, Virch. Arch. Bd. 144.
14) HACKSPILL, Ein seltener Fall von Fibro-Myxoma cavernosum mesenterii, I.-D., Würzburg 1898.
15) SCHMIDT, M. B., Verhandlungen der Deutschen Pathologisch. Gesellschaft Bd. I.
16) HENKE, FRIEDR., ibid. Bd. II.
17) WALDEYER, Virch. Arch. Bd. 55.
18) KOLACZEK, Über das Angiosarkom, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. IX und XIII.
19) VOLKMANN, Über endotheliale Geschwülste, ibid. Bd. 41 1895.
20) RIBBERT, Über das Endothel in der pathologischen Histologie, Vierteljahrsschr. der Naturforsch. Gesellsch. Zürich Bd. 41 1896.
21) RENGGLI, Über multiple Cysten der Milz, I.-D., Zürich 1894.
22) MEYER, Beitrag zur Kenntnis der Sehnenflecken, I.-D., Zürich 1895.
23) SCHMAUS, Grundriß der pathol. Anatomie, 7. Aufl. 1904.
24) LUBARSCH, Endotheliom, in Lubarsch-Ostertag's Ergeb. 1895.
25) EBERTH und SPUDE, Endothelioma tubulare et folliculare, Virch. Arch. Bd. 151.
26) BECK, Endotheliom des Humerus, Ziegl. Beitr. Bd. 25.
27) GLOCKNER, Über den Endothelkrebs usw., Arch. f. Heilkunde Bd. 18.
28) —, Über das Vorkommen von Riesenzellen usw., Ziegl. Beitr. Bd. 26.
29) KROMPECHER, Über endotheliale Geschwülste, Virch. Arch. Bd. 151 p. 1.
30) WEGENER, Über Lymphangiome, Langenbeck's Arch. Bd. XX.
31) KLEBS, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, 1896.
32) LEDDERHOSE, Virch. Arch. Bd. 137.
33) TILGER, Lymphcysten im Lig. hepatogastr., Virch. Arch. Bd. 139.
34) HEIDENHAIN, Pflüger's Archiv Bd. 156 1894 und Bd. 62 1896.
35) HAMBURGER, Ziegl. Beitr. Bd. 93.
36) ORLOW, Pflüger's Archiv Bd. 59.
37) COHNSTEIN, ibid. Bd. 59, 60 und 62.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel V.

Fig. 1 zeigt ein Stück des Mesenterialtumors mit dem aufgeschnittenen, darin fast versenkten Darm (D). Durch die Tumormassen ist der Verlauf des Darmrohres ein sehr gewundener, in der oberen Hälfte der Figur eine stumpfwinklige Abbiegung (D_1), unten eine scharfe, spitzwinklige Abknickung (D_2). Das Darmlumen ist durch den umgebenden Tumor äußerst unregelmäßig, es wechseln dilatierte mit stenosierten Partieen. Sehr deutlich ist das Hereinragen der Tumormassen unter Einstülpen der Schleimhaut sichtbar. Zwischen den Cysten (C), deren Grösse eine sehr schwankende ist, finden sich subperitoneale Fetträubchen (F) (cf. Text p. 95).

Fig. 2 zeigt ein Stück der Magenwand (M) in der Gegend der großen Kurvatur von außen. Es sind daran diese eigentümlichen verschieden großen

beerenförmigen derb-fibrösen Gebilde (*B*) ersichtlich. Vermutungsweise konnten diese als früher befallene Teile der Neubildung aufgefaßt werden (cf. Text p. 94).

Tafel VI.

Alle drei Figuren zeigen mikroskopische Bilder nach VAN GIESON mit Vorfärbung durch DELAFIELD's Hämatoxylin.

Fig. 1. Vergr. LEITZ 3 Ok. 1. Ein Übersichtsbild aus zentralen Teilen der Neubildung. In deutlich fibrösem, gegen die Cyste dichterem fibrillärem Stroma (*S*) eingebettet eine große (C_1) und mehrere kleinere, teils unregelmäßigere Cysten. Die große Cyste (C_1) ist in der linken Hälfte deutlich mit epithelähnlichem Belag — cylindrische Endothelzellen (*E*) — ausgekleidet, von welchen ausgehend Sekretionsströmungslinien (*Sl*), anfangs regelmäßig, später sich auflösend, in das Lumen gehen. In der darunter liegenden Cyste (C_2) ist das Endothel an einer Stelle abgelöst (E_1) und ragt in den Cystenraum hinein. In den Cysten (C_3) finden sich ganze Zellschläuche, sowie überhaupt an dieser Stelle des Tumors reichlich zellige Bestandteile in der Gallertmasse eingebettet sind (cf. Text p. 99). *G* stark gefüllte Kapillaren; *R* riesenzellenähnliche Gebilde.

Fig. 2 u. 3 zeigen die auskleidende Endothelschicht in der gleichen Cyste, teils regelmäßig, hoch cylindrisch (E_2) mit radiär gestelltem Kern, teils (Fig. 3) in lebhafter Wucherung und Abschuppung (E_3) mit deutlich vergrößerten aber unregelmäßigen Zellelementen (cf. Text p. 99). *S* Stroma. *I* Cysteninhalt mit zelligen Bestandteilen. Vergr. ZEISS D Ok. 2.

III.

Über angebliche verfrühte Synostose bei Kretinen und die hypothetischen Beziehungen der Chondrodystrophia foetalis zur Athyreosis.

Von

Dr. med. P. G. Bayon,

z. Z. Assistent an der psychiatrischen Klinik in Würzburg.

Bei der Durcharbeitung der Literatur für eine Abhandlung über Kretinismus und Zwergwuchs [1]) begegnete ich zu wiederholten Malen bei siebzehn verschiedenen Autoren der Ansicht, daß eine frühzeitige Synostose des Keilbeins mit dem Hinterhauptbein bei endemischen Kretinen vorkomme, und daß dieser prämaturen Synostose, sei es in symptomatischer, sei es in ätiologischer Hinsicht eine große Wichtigkeit in der pathologischen Anatomie der endemischen Hypothyreosis zukomme.

Ich wäre auch kaum dieser Theorie hier entgegengetreten und hätte ruhig abgewartet, daß sie, nachdem sie in diesem Jahr genau das fünfzigjährige Jubiläum ihres Daseins in aller Stille gefeiert hat, im Laufe der Zeit eines natürlichen Todes sterben würde, wenn sie nicht sogar in den allerneuesten (1903) Auflagen von verschiedenen namhaften Hand- und Lehrbüchern wieder vorgebracht würde und demnach auf Jahre hinaus weiterhin eine garantierte Existenz zu haben schiene. Und dann außerdem, wenn mich nicht alles trügt, hat man sogar die, bei Mikrocephalie jetzt endlich in Mißkredit geratene Kraniektomie, bei Kretinismus zur Heilung des psychischen Zustandes empfohlen!

So sehr auch die Gewinnung von pathologisch-anatomischen Präparaten des Kretinismus wünschenswert wäre, so meine ich doch, daß

---

[1]) Beitrag zur Diagnose und Lehre vom Cretinismus unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose mit anderen Formen von Zwergwuchs und Schwachsinn, Würzburg 1903, Stuber.

die Ausführung eines auf völlig falschen Voraussetzungen beruhenden operativen Eingriffs, mag es auch bei sehr niederstehenden menschlichen Wesen geschehen, unter keinen Umständen zulässig sei.

Die Theorie der verfrühten Synostose ist zwar bereits zur Genüge durch LANGHANS im Jahre 1897 in Virchow's Archiv widerlegt worden, nachdem bereits 1892 KAUFMANN der sogenannten fötalen Rhachitis (Chondrodystrophia foetalis) eine pathologische Anatomie geschaffen hatte. Diese zwei Arbeiten scheinen aber klinischerseits völlig unbekannt geblieben zu sein, und ich hoffe mit diesen Zeilen nicht nur endlich einmal die hypothetische Tribasilarsynostose dort einzureihen, wo sie hingehört, sondern auch die Aufmerksamkeit der Herren Autoren auf die pathologisch-anatomische Seite der Kretinismus- und Chondrodystrophia-Frage, wie sie durch LANGHANS, MARCHAND, KAUFMANN geschaffen worden ist, zu lenken.[1])

Um gleich das Entstehen der angeblichen Tribasilarynostose-Theorie zu erledigen, werde ich VIRCHOW's eigene Worte zitieren und zwar in extenso, da die früheren Bände seines Archivs nicht immer leicht zugänglich sind (1858 XIII 352).

... beschäftigt mit der typischen Physiognomie der eigentlichen Kretinen, auf dem Weg der Rechnung und Messung dahin geführt wurde, den primären Sitz der Störung[2]) bei ihnen in einer Synostose der Basilarwirbel zu suchen, und als ich an einem neugeborenen Kretin mit dieser Voraussetzung den Schädel durchsägte und Synostose wirklich aufweisen konnte ... Bald nachher hatte ich Gelegenheit, einen 53 jährigen Kretin zu sezieren (Würzb. Verh. VII p. 201), und obwohl in diesem Alter eine Persistenz der Basilarfugen nicht mehr zu erwarten war, so ergaben sich doch so charakteristische Veränderungen in der Größe und Lagerung der Basilarknochen, daß eine prämature Synostose dargetan werden konnte (Entw. des Schädelgr. p. 84 Taf. IV Fig. 7). Bei zwei Taubstummen machte ich ähnliche Beobachtungen (ebenda p. 85 Taf. 5 Fig. 9). EULENBERG und MARFELS (Zur pathologischen Anatomie des Kretinismus 1857) haben kürzlich einen Fall beschrieben, wo sie Kretinismus und ein auf vorzeitige Synostose der Basilarwirbel hindeutendes Verhältnis des Schädelgrundes gefunden zu haben glauben — ein Fall, der, wie ich

---

[1]) Es ist mir ganz gut bekannt, daß auch HOFMEISTER mit sehr triftigen Argumenten (Radiographie bei lebenden Kretinen) der verfrühten Verknöcherungstheorie bereits entgegengetreten ist; aber einen direkten Beweis an der Hand des Originalfalles, daß VIRCHOW's berühmter „neugeborener Kretin“ nichts anderes als Chondrodystrophia foetalis hypoplastica sei, und daß damit eo ipso die ganze Lehre der prämaturen Synostose zusammenfällt, ist bis jetzt nicht erbracht worden. Daher kommt es, daß selbst die sorgfältigsten Autoren die Ansicht veröffentlichen, daß ein Teil der Kretinen einer verfrühten Verknöcherung an der Schädelbasis unterworfen seien, und daß, wie bereits erwähnt, viele Hand- und Lehrbücher eine prämature Synostosis als ursächliches oder symptomatisches Moment immer noch anführen.

[2]) VIRCHOW wehrte sich trotzdem im Jahre 1883 u. 1901 gegen die Meinung, er habe je die verfrühte Synostose als ein ursächliches Moment betrachtet.

glaube, nicht ganz beweiskräftig ist. Dafür ist es mir geglückt, eine neue Beobachtung zu machen, deren Zuverlässigkeit der ersten von mir gewonnenen völlig gleich steht.

In der anatomischen Sammlung des pathologischen Instituts befindet sich ein älteres Spirituspräparat, dessen Herkunft nicht mehr zu ermitteln ist. Es war unter der Bezeichnung des angeborenen Rhachitismus ohne alle weiteren Angaben eingetragen, und in der Tat zeigen die langen Knochen in hohem Grade Eigenschaften, welche denen der rhachitischen Knochen junger Kinder sehr nahe stehen. Abgesehen davon bietet der Körper des noch mit dem Nabelstrang versehenen neugeborenen Kindes eine solche Ähnlichkeit mit dem von mir beschriebenen Kretin, daß man die Abbildung derselben (Gesammelte Abhandlungen S. 976 Fig. 36) mit ganz unerheblichen Veränderungen auf das hiesige Kind anwenden könnte. Dieselbe wulstige Hyperplasie der äußeren Decken, dieselbe Kürze der Extremitäten, dieselbe Entwicklung des Bauches bei Verkleinerung des Brustkorbes, dieselbe Physiognomie mit eingedrückter Wurzel und aufgestülpter Spitze der kurzen Nase, mit wulstigen Lippen und Augenlidern, vorgewölbten Kieferknochen und so fort. Ich habe mich nicht gescheut auch hier wieder die Probe anzustellen. Ein vertikaler Schnitt wurde durch den Kopf bis auf den Hals geführt, und siehe da, die Synostose und Verkürzung der Grundbeine war so vollständig und so durchaus ähnlich der bei dem neugeborenen Kretin gefundenen, daß ich die Abbildung des letzteren (Entw. des Schädelgr. Taf. IV Fig. 8) dreist für eine Abbildung des rhachitischen Kindes ausgeben könnte. Es ist überflüssig, eine neue Beschreibung hinzuzufügen. Ich habe Kind und Abbildung in der Sitzung der Gesellschaft für wissenschaftliche Medizin vom 21. Dezember vorigen Jahres nebeneinander vorgezeigt.

Ist dies noch Zufall? Ist der Kausalnexus zwischen Synostose und Knochenverkürzung bloße Vermutung?

An dieses anschließend behaupte ich:

Diese Fälle (mit Ausnahme des 53jährigen Kretins) sind nicht Kretinismus, sondern Chondrodystrophia foetalis hyopoplastica, eine Erkrankung, die mit dem Kretinismus nichts gemein hat, nicht einmal die äußeren Formen.

Es ist mir leicht, den Beweis für diesen Satz anzutreten, da durch das liebenswürdige Entgegenkommen des Heren Geheimrats v. Rindfleisch es mir möglich gewesen ist, Präparate von Virchow's Originalfall zu gewinnen, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen wärmsten Dank ausspreche.

Der Fötus selbst liegt seit nun ca. 64 Jahren in der Sammlung des Würzburger pathologischen Instituts sub Nr. 1896 d, und ich wurde auf seine Existenz durch Herrn Privatdozent Weygandt, der gelegentlich eines Vortrages diesen Fötus demonstrierte, auf denselben aufmerksam gemacht. Ich übergehe eine längere Beschreibung. Charakteristisch sind die kurzen Glieder, die mächtig gefaltete Haut, die eingedrückte Nasenwurzel, die Makroglossie; man hat vor sich das typische Bild der

Chondrodystrophia foetalis. Die herauspräparierte Ulna ist kurz und stark gekrümmt.

Ich nahm nun Präparate von folgenden Organen:

Schilddrüse, Thymus, Leber, Ovarien, Niere, Nebenniere. Außerdem wurde die Ulna in schwefliger Säure entkalkt[1]) und der Länge nach geschnitten. Alle Präparate wurden nach einer längeren Behandlung mit MÜLLER'scher Flüssigkeit in üblicher Weise eingebettet, geschnitten und unter Deckglas gebracht; als Färbung wurde nach vielen vergeblichen Bemühungen, bei den sehr alten Präparaten eine Kernfärbung zu erreichen, Hämatoxylin VAN GIESON gebraucht; wenigstens erschien dabei das Bindegewebe schön hellrot, und ich konnte bei der Schilddrüse doch wenigstens konstatieren, daß ein Wachstum des Bindegewebes nicht vorhanden war. Die bindegewebigen Septen kreuzten das mikroskopische Bild in relativ regelmäßigen Abständen; die einzelnen Züge waren gleich breit. Ich glaube damit bis zu einem gewissen Grad eine Struma ausschließen zu können.

Die Knochen boten folgenden mikroskopischen Befund:

Erhebliche Abweichungen von der Norm finden sich hauptsächlich an der Proliferationsschicht. Die Knorpelreihe an der Epiphysengrenze ist vor allem außerordentlich nieder. Die einzelnen Knorpelzellen erscheinen trotzdem durch Zwischensubstanz weit auseinander gerückt, und nicht dicht aufeinander folgend; auch wird die Reihe zum Teil verschoben und gebogen. Von einem außerordentlichen „désarroi", von einem wirrwarren Strudel von Knorpelzellensäulen wie bei Kontrollpräparaten von rhachitischen Knochen ist hier aber keine Rede.

Der typische, grundlegende, pathognomonisch wichtige Befund ist aber folgender:

Die Knochenbälkchen reichen entweder direkt zum Knorpel heran ohne intermediäre, normalerweise vorhandene Knorpelzellensäulen, oder es schiebt sich zwischen Knorpel und Knochen ein derber, narbenähnlicher fibröser Gewebestrang, dessen Faserzüge senkrecht zur Längsachse des Knochens verlaufen. Betrachtet man die Eintrittsstelle, so gewinnt man sofort den Eindruck, als ob das Periost und zwar hauptsächlich die fibroelastische Schicht desselben ohne Unterbrechung in die Grenzschicht zwischen Knorpelsäulen und Knorpel hineinziehe und so eine Faserlage liefere.

Dieser Perioststreifen oder Sporn ist der wichtigste Punkt bei dem ganzen Befund; denn er stempelt den Fall illico zu Chondrodystrophia foetalis hypoplastica und gibt ein deutliches, greifbares, objektives Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Rhachitis und gegenüber dem Kretinismus.

Also: Vereinigt man die Befunde der äußeren Untersuchung und Messung mit der des mikroskopischen Präparates, so kann kein Zweifel darüber herrschen, daß der berühmte, sogenannte Crétin étalon ein Fall von Chondrodystrophia foetalis hypoplastica ist.

---

[1]) Nach Ziegler, Zeitschrift für Chirurgie 1901 LX, 3. Heft.

Wie steht es nun mit dem Schädel des 53 jährigen Kretins? Daß dieser Fall wirklich Kretinismus war, kann man ganz gut annehmen, da das Sektionsprotokoll erwähnt, daß:

I. Weitgehende strumöse Entartung der Schilddrüse vorhanden war,
II. Thymusreste noch bei dem hohen Alter nachweisbar waren.

Es wird von dem Schädel nicht gesagt, welche die Veränderungen in der Lage und Größe der Knochen sind, die eine verfrühte Synostose dartun sollen; daher muß ich mich auf folgende Äußerung beschränken:

An der Stelle der Synchondrosis spheno-occipitalis ist auf dem sagittalen Durchschnitt dieses Schädels eine querverlaufende Knochenspange zu sehen, die offenbar als ein Rest der transitorischen Synchondrose anzusehen ist. J. Wolff (zitiert nach Langhans l. c.) nennt solche Knochenbalken eine Art von Narbe. Langhans konnte solche Knochenspangen in den Femurköpfchen mehrerer Kretinen nachweisen und nimmt an, daß die lange Persistenz des Knochenbalkens in der gleichen Weise aufzufassen ist, wie die Verlangsamung des Wachstums und der Umbildung des Skeletknorpels.

Nach diesen Auseinandersetzungen ist die Anschauung selbstverständlich, daß bei diesem Kretin keine verfrühte Synostosis der Knochen der Schädelbasis stattgefunden habe. Was den neugeborenen Crétin étalon betrifft, habe ich bereits nachgewiesen, daß er kein Kretin ist. Der histologische Befund hat außerdem klar gemacht, daß man nicht mit Berechtigung bei der Chondrodystrophia foetalis hypoplastica von einer prämaturen Ossifikation reden kann; denn gerade im Gegenteil ist die Verknöcherung eher verlangsamt; keinesfalls findet sie *vor* ihrer richtigen Zeit statt oder ist sie in besonders intensiver Weise vorhanden.

Nun tritt eine entschieden schwierigere Aufgabe an mich heran, nämlich der Nachweis, daß die Chondrodystrophia foetalis hypoplastica nichts mit echtem Kretinismus, d. h. Athyreosis oder Hypothyreosis, zu tun hat. Ich war selbst längere Zeit in dieser Frage sehr schwankend; die Untersuchungen von Hofmeister, die durch vorzügliche Photographie begleitet sind, schienen mir keiner anderen Deutung zugänglich zu sein als eben der, welche Hofmeister ihnen gegeben hat. Erst die Durchsicht einer größeren Anzahl von mikroskopischen Präparaten von Kretinenknochen, die mir mit außerordentlicher Liebenswürdigkeit durch Professor Dr. Langhans übersandt wurden, haben mir volle Klarheit verschafft. Vor allem muß man deutlich vor Augen haben, was eigentlich im mikroskopischen Bild von Kretinenknochen zu finden ist; dazu diene ein kurzer Auszug aus Langhans l. c. p. 170—171.

Bei dem Kinde sind in den knorpeligen Epiphysen die Zellen vielleicht etwas kleiner als normal. Sie bilden nach der Diaphyse hin Reihen, am oberen Humeruskopf 1—1 1/2 mm, am unteren 1/2, am unteren Femurkopf

1 mm lang. Nur an der Clavicula fehlen sie, allein ebenso an einem Vergleichsobjekt.

Von einem Fehlen oder einer wesentlichen Verschmälerung der Richtungszone der Knorpelzellen ist also nicht die Rede. Dagegen sind die Knorpelzellen in ihr vorwiegend klein, haben einen feinkörnigen eosinroten Protoplasmaleib, der manchmal nur auf einen schmalen Saum um den Kern beschränkt ist, und ihre Form ist länglich, meist spindelförmig und sehr schmal, quer, schräg und selbst hier und da längs zu den Zellreihen gestellt. Ferner sind die Reihen vielfach unterbrochen, setzen sich aus mehreren länglichen Gruppen zusammen, die durch breitere quere Septa voneinander getrennt sind, und hier und da geht auch eine solche Gruppe in schräger Richtung durch die Septa der Interzellularsubstanz zwischen die Reihen hindurch.

Letztere übrigens sind erheblich breiter als normal; eine Strukturveränderung ist nicht zu erkennen.

Nur in der schmalen Zone der provisorischen Verkalkung dicht an der Grenze des Knochens, die durch blaue (Hämalaun) Farbe gegenüber der auffallenden Eosinfarbe des übrigen Epiphysenknorpels sich auszeichnet, finden sich große, helle blasige Zellen, doch ist die Zone schmal, die Zellreihen sind kurz, umfassen sechs bis acht, selten zehn Zellen und mehr.

In diese Zone dringen die primitiven Markräume ein und auch hierbei findet sich etwas Abnormes. Sie hören nicht alle in der gleichen Höhe auf, sondern einige dringen um zwei, drei, fünf Knorpelzellen weiter vor, als die anderen, ja einige erreichen die anderseitige Grenze der Verkalkungszone.

Die hier beschriebenen Präparate stammen von einer vierzehn Monate alten Athyreoiden. Ich habe das Protokoll Langhans' verbatim wiedergegeben, da ich finde, daß man den wesentlichen Befund nicht besser beschreiben konnte.

Langhans sagt zum Schluß:

Was schließlich die Beziehungen zur ersten Gruppe der Chondrodystrophia foetalis anlangt, so fehlen bei dieser die Knorpelzellreihen ganz, und namentlich sind diese Fälle ausgezeichnet durch einen Perioststreifen, welcher an der Grenzschicht von Knorpel und Knochen in querer Richtung in den Knorpel sich einschiebt. Er findet sich auch bei einzelnen Fällen der anderen Gruppen und scheint geradezu eine pathognostische Bedeutung zu haben. In meinen Präparaten fehlt er vollständig, sowohl bei dem Kinde wie bei dem Erwachsenen. Es liegt also kein Grund vor, beide Zustände zu identifizieren.

Nun müssen Hofmeister's experimentelle Untersuchungen berücksichtigt werden.

Hofmeister hat bekanntermaßen als einer der Ersten experimentell nachgewiesen, daß nach Schilddrüsenexstirpation bei jungen Tieren (Kaninchen) ein vollständiger Stillstand des Wachstums eintritt. Als er die Epiphysen seiner thyreoidektomierten Kaninchen untersuchte, fand er in nuce folgende Veränderungen:

Herabsetzung der normalen Zellwucherung, Quellung und Zerklüftung der Grundsubstanz, bei ganz jungen Tieren

verbunden mit blasiger Auftreibung der Knorpelhöhlen und Schrumpfung, ja sogar teilweisen Untergang der Zellen.

Er gibt diesen Veränderungen den Namen Chondrodystrophia thyreopriva.

Gewiß bieten die beschriebenen Veränderungen eine gewisse Ähnlichkeit mit denen der Chondrodystrophia foetalis hypoplastica, aber deswegen kann man nicht ohne weiteres den Schluß ziehen, daß die Ätiologie beider Krankheiten die gleiche sei; nämlich funktioneller oder anatomischer Mangel der Schilddrüse. Außerdem und vor allem fehlt bei der Chondrodystrophia thyreopriva und bei Kretinenknochen die für die Chondrodystrophia typische „Periostlamelle". Auch ist HOFMEISTER sich dessen ganz gut bewußt und erklärt dies dadurch, daß die Knochen seiner Kaninchen bereits eine erhebliche Dicke erreicht hatten „und damit die Energie des periostalen Bildungsprozesses eine entsprechende Abnahme erfahre und somit könne man keine Einschiebung des Periostes mehr erwarten" (l. c. p. 516); dies anknüpfend an die Anschauung KAUFMANN's, daß der Perioststreifen um so stärker auftritt „je lebhafter der Prozeß der periostalen Knochenbildung vor sich geht".

Außerdem berührt HOFMEISTER die EBERTH'sche Theorie über den Perioststreifen und sagt (l. c. p. 516).

„Faßt man den Vorgang als passive Einklemmung im Sinne EBERTH's auf, so ist bei der geringen Dickenzunahme, welche die Knochen meiner Versuchstiere in der Zeit zwischen Operation und Tod erfuhren, auf die Ausbildung eines solchen Periostfortsatzes erst recht nicht zu rechnen, um so mehr, als die Verdickung der Epiphyse (welche ja zurzeit der Operation bei meinen Tieren schon knöchern war), nicht mit ins Spiel kommt."

Bei diesen Betrachtungen bleibt aber die Frage offen: Würde sich der Perioststreifen einschieben oder einklemmen, falls die Schilddrüsenexstirpation zu einer Zeit, wo die Energie des periostalen Bildungsprozesses in höchster Blüte, oder die Epiphyse noch nicht knöchern wäre, ausgeführt würde? Eine direkte Antwort auf diese Frage kann ich auch nicht geben, aber soviel kann ich auf Grund eigener Beobachtung mitteilen:

Nach Schilddrüsenexstirpation bleiben sämtliche jugendlichen Säugetiere, soweit sie nicht einer tödlichen Tetanie anheimfallen, längere Zeit auf der somatischen Stufe, die sie zur Zeit der Exstirpation erreicht hatten. Ihre weitere Entwicklung findet nun außerordentlich langsam statt. Als prägnantes Beispiel dieser Wirkung kann ich einen der von mir beschriebenen Kretinen anführen, der von seinem 14. bis zum 25. Lebensjahr bloß um 4,500 kg (also 9 Pfund) an Gewicht zunahm, anstatt 30 kg, wie er normalerweise hätte zunehmen sollen. In der gleichen Zeit hatte dieser Kretin eine Größenzunahme von ca. 16 cm — gegenüber 30 cm bei normalen. Von diesem außerordentlichen Wachstum

sind aber alle Körperteile befallen; ohne Ausnahme, ohne Prädilektion. Ich habe bereits in einer früheren Arbeit[1]) darauf hinweisen können, daß nach erfolgter Schilddrüsenexstirpation knorpelig vorgebildete, sowie bindegewebig angelegte frakturierte Knochen in ihrer Neubildung leiden.

Wie steht es nun bei der Chondrodystrophia foetalis hypoplastica, die eine krankhafte Veränderung thyreogenen Ursprungs sein soll? Wenn dies der Fall wäre, so müßten sich am ganzen Knochensystem der Fälle von Chondrodystrophia foetalis hypoplastica identische oder mindestens sehr ähnliche Veränderungen zeigen, wie bei in frühester Jugend athyreoid gewordenen Individuen — nämlich ein vollständiger Stillstand der Verknöcherung und allgemeinen Entwicklung und nicht nur eine rein lokale Erkrankung der einzelnen Epiphysen. Wäre die Chondrodystrophia foetalis hypoplastica auf physiologischen oder anatomischen Mangel der Schilddrüse bei dem Fötus selbst oder bei der Mutter zurückzuführen, so müßten auch die Diaphysen erheblich in ihrer Verknöcherung zurückgeblieben sein; der Fötus müßte auf der Entwicklungsstufe stehen bleiben[2]), die er zu der Zeit hatte, da er athyreoid wurde.

Hier will ich gleich beifügen, daß ich kaum glaube, daß man der Schilddrüse im Fötalleben eine Rolle zuschreiben kann; nicht immer enthält die Schilddrüse des Neugeborenen Kolloid, und so wird angenommen, daß durch die Placenta hindurch dem Fötus genügende „Thyreoidwirkung" zukomme — dadurch erklärt man den sogenannten Schwangerschaftskropf (goitre génital) der Frauen, den man als eine funktionelle Hypertrophie auffaßt.[3])

Wären die Fälle von Chondrodystrophia foetalis hypoplastica wirklich intrauterine Kretins, also als ein Produkt der Hypothyreosis der Mutter zu betrachten, so könnte ich sie mir nicht anders vorstellen als in der Weise, daß schon makroskopisch sämtliche Knochen sich durch eine maximale Knorpelschicht an der Diaphyse auszeichneten, der Fötus im ganzen einer Entwicklungsstufe entspräche, die einige Monate hinter dem wirklichen Alter zurückbliebe. Mutatis mutandis finden wir in Wirklichkeit ähnliche Verhältnisse bei den „extrauterinen Kretins".

Anstatt dessen findet man bei diesem Falle von sogenannter fötaler

---

[1]) Erneute Versuche über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes und der Schilddrüsenfütterung auf die Heilung von Knochenbrüchen, Verhandl. der phys.-med. Ges. Würzburg, Neue Folge Bd. XXXV p. 250.

[2]) Natürlich muß man diesen Ausspruch nicht zu scharf auffassen; denn tatsächlich entwickeln sich völlig athyreoide Individuen im Laufe der Jahre dennoch, wenn auch langsam; aber dieses Wachstum ist in allen ausgesprochenen Fällen minimal.

[3]) Wer sich für diese Seite der Frage interessiert, findet Literatur etc. bei TAILHEFER, Le goitre génital de la femme. Thèse Nr. 58 Toulouse 1894/95.

Rhachitis vor allem eine außerordentliche Kürze der Gliedmaßen; daß dies in direktem Zusammenhang mit den Veränderungen an den Epiphysen steht, darüber sind alle Autoren einig; nur über die primäre Entstehung dieser Veränderung lauten die Ansichten verschieden. Aber ausschließlich sind die Knochen, und die scheinbar nur in ihrem diaphysären Wachstum zurückgeblieben; sämtliche Weichteile haben sich ungestört entwickelt; daraus folgt, daß die Gliedmaßen außerordentlich gefaltet erscheinen, mit „weiten ledernen Pumphosen bekleidet“.

Außerdem kommen folgende Punkte in Betracht:

Diese Fälle von Chondrodystrophia foetalis kommen überall ungefähr gleich häufig vor, und sogar stammen sie gerade meistens von Gegenden, wo die Hypothyreosis in ihrer endemischen Form unbekannt ist; während von Gegenden, wo der Kropf zu Hause und dementsprechend ein gehäuftes Auftreten von „kretinistischen“ Erkrankungen zu erwarten und zu finden ist, die Fälle ebenso selten oder noch seltener als anderswo sind. Daß diese Fälle von Chondrodystrophia foetalis hypoplastica, falls sie leben, was allerdings sehr selten der Fall zu sein scheint, sich nicht als Kretinen entpuppen, ist durch zwei Tatsachen nachweisbar: erstens, daß Kretinen durchaus nicht außerordentlich kurze Gliedmaßen besitzen; ausgesprochene Kretinen besitzen einfach einen infantilen Habitus, wo die Glieder etwas kürzer erscheinen im Verhältnis zu der Körpergröße (man vergleiche darüber die Schemata von Quetelet [1]) u. Liharžik [2]); zweitens, daß es eine Abart von Zwergen gibt, die Mikromelen, deren Name vollständig durch die außerordentliche Kürze ihrer Arme und Beine gerechtfertigt wird. Ist das Leiden kongenital, so liegt entschieden die Annahme vor, es handle sich bei diesen, sonst psychisch vollkommen auf der Stufe ihrer Umgebung stehenden Zwergen, um Chondrodystrophia foetalis.[3]) Ein solcher Fall ist unter Anderen durch Alexander Schmidt in dem Archiv für Anthropologie 1892 XX 62 abgebildet und beschrieben worden. Bei dieser mikromelen Zwergin, Sophie Petersen von Altona, wird gesagt:

. . . gleich nach der Geburt fielen die Kürze der Oberarme und das starke Hervortreten der Parietalhöcker auf . . . Im 1. Lebensjahr sei sie, mit Ausnahme des Kopfes, fast gar nicht gewachsen, seit dem 2. Jahre soll sich die Hirnkapsel nicht mehr geändert haben; später ist Sophie bis zum 3. Jahre langsam gewachsen und darauf gar nicht mehr bis zum 6. Jahre; seit der Zeit bis jetzt etwa noch einen halben Fuß. Geistig ist das Mädchen nicht nur völlig normal, sondern sie ist für ihre Sphäre ganz besonders begabt . . .

---

[1]) Développement de la taille humaine, Bruxelles 1871.

[2]) Das Gesetz des Wachstums und der Bau des Menschen, Wien 1862.

[3]) Einen Fall von Mikromelie habe ich auch in meiner Abhandlung über Kretinismus beschrieben; da bei diesem das Leiden sich erst mit dem 7. Lebensjahr bemerkbar machte, so kann ich ihn nicht als Folge einer fötalen Erkrankung betrachten.

Als Verfasser sie zu untersuchen Gelegenheit hatte, hatte sie ein Alter von $11^1/_2$ Jahren und die Größe eines 5 jährigen Mädchens ... während sie nur 979 mm mißt.

Ich glaube, man ist nicht vollständig unberechtigt anzunehmen, es handle sich hier um einen leichteren Fall von Chondrodystrophia foetalis.

Ich meine, daß angesichts der hier vorgebrachten Unterschiede zwischen Kretinismus einerseits und Chondrodystrophia foetalis hypoplastica andrerseits es nicht nötig ist, auf feinere Unterschiede histologischer Natur einzugehen; ich habe im Vorhergehenden daher nur Veränderungen vorgebracht und verglichen, die a prima vista auffallen müssen und durch Jeden kontrollierbar sind. Man bedenke auch, wie bei allzu intensiver Beobachtung der einzelnen Elemente eines Präparats das Verständnis für das Ganze verloren gehen kann. Ein prägnantes Beispiel ist in dieser Richtung durch Klebs [1]) gegeben worden, der sich so eingehend mit den einzelnen Knorpelzellen der Knochenpräparate des Virchow'schen neugeborenen Kretin beschäftigte, daß er anscheinend den millimeterdicken Perioststreifen gar nicht bemerkte; wenigstens l. c. erwähnt er nichts davon.

Hofmeister bringt auch Literaturnachweise zur Verteidigung seiner Ansicht, daß „die unter dem Namen „fötaler Rhachitis" beschriebene Krankheit ihrem Wesen nach mit dem Kretinismus identisch und ebenso wie dieser als das Produkt einer primären Vernichtung oder doch hochgradigen Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion anzusehen ist". Diese Literaturangabe kann ich kurz erledigen. Hofmeister zitiert mehrere Fälle von sogenannter fötaler Rhachitis, wo Veränderungen an der Schilddrüse notiert sind; dies sind die Fälle I, III, IX, X von Kaufmann. Von diesen vier Fällen muß ich unbedingt Fall IX und X ausschließen — die bloßen Angaben Thyreoidea klein, schmal, glatt und Thyreoidea klein sind völlig belanglos für die physiologische Funktion der Schilddrüse. Daß bei den anderen zwei kein Kolloid in der „Struma" gefunden wurde, ist für einen Neugeborenen durchaus nicht als etwas Pathologisches zu betrachten. Die Angabe Struma hyperplastica, Struma parenchymatosa ist beim Neugeborenen mit der allergrößten Vorsicht zu nehmen; die Schwankungen zwischen dem makroskopischen und mikroskopischen Bild sind zu groß; man müßte dann einen allzugroßen Prozentsatz aller Neugeborenen als strumös betrachten.

Noch zu berücksichtigen sind die durch Hofmeister zitierten Angaben von Bowlby, Barlow, Sutton. Ich habe dieselben (l. c.) mit aller Sorgfalt gelesen und komme zu dem Schluß, daß keiner dieser Fälle verwendbar ist; es handelt sich bei diesen Autoren bloß um allgemeine Äußerungen; zu einem positiven Resultat kommt keiner, da es ihnen an echtem, unanfechtbarem kretinösem Vergleichsmaterial mangelt.

---

[1]) Archiv für exper. Pathologie II p. 450—453 1874.

Bowlby hat allerdings unter den vier von ihm vorgestellten Fällen einen Fötus mit kongenitalem Mangel der Schilddrüse; er sagt aber nicht, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei allen vier Fällen identisch sind, sondern seine Beschreibungen der einzelnen Föten lassen deutliche Abweichungen voneinander erkennen; z. B. bei dem Fall ohne Schilddrüse wird gesagt: „Under the periosteum of many of the long bones was a soft white material of undetermined nature.“ Dieser Befund wird bei den Anderen nicht erwähnt; bei ihnen ist jedenfalls ausschließlich, obwohl es nicht ausdrücklich gesagt wird, folgender Befund notiert worden:

„Between the long part of the shaft and the cartilage of the epiphysis was a well marked layer of connective tissue continuous with the periosteum“, zu Deutsch gesagt die wohlbekannte Periostlamelle. Es sind also, meiner Meinung nach, die sechs Fälle von Barlow, Bowlby, Lutton zusammengesetzt aus einem Fall von kongenitaler Athyreosis und fünf Fällen von Chondrodystrophia foetalis hypoplastica.

Ich habe mich so vorwiegend und eingehend mit der Arbeit von Hofmeister beschäftigt, ohne besondere Berücksichtigung der vielen anderen Abhandlungen über den Gegenstand, da seinen Untersuchungen durch die vielen vorzüglichen und grundlegenden Experimente eine Dignität zukommt, die andere Arbeiten nicht verdienen, da diese bloß die zufälligen Ähnlichkeiten zwischen den durch Myxödem aufgedunsenen infantilen Physiognomieen der Kretinen und die durch andere Ursachen bedingten eingedrückten Nasenrücken und Makroglossie der Chondrodystrophia foetalis in Betracht ziehen oder sich einfach ohne weiteres auf Virchow's Autorität berufen. Da man bei dem heutigen Stand der Lehre vom Kretinismus immer noch an dem im Jahre 1892 durch Kocher ausgesprochenen Satz festhalten muß, nämlich: „Die Schädlichkeiten, welche den Kropf erregen, führen niemals, und wenn sie auch noch so mächtig einwirken, direkt zum Kretinismus, nicht einmal in seinem gelindesten Grade“; so ist die Frage der hypothetischen Identität der fötalen Rhachitis mit dem Kretinismus völlig davon abhängig: ob man auch bei der Chondrodystrophia foetalis hypoplastica einen anatomischen oder physiologischen Mangel der Schilddrüse nachweisen kann? Dies ist meines Erachtens noch nicht geschehen; die pathologisch-anatomischen Befunde haben nur anscheinend Ähnlichkeit. Hofmeister selbst sagt l. c. p. 501, daß bei seinen thyreoidektomierten Kaninchen „schon dem unbewaffneten Auge die beträchtliche Breite der Knorpelstreifen auffallen mußte“, und hat außerdem als einer der Ersten radiographisch [1]) die erhaltene transitorische Synchondrose bei Kretinen nachgewiesen; und gerade der gegenteilige Befund wird bei allen Fällen von sogenannter fötaler Rhachitis hervorgehoben, nämlich äußerst niedere Knorpelscheiben.

---

[1]) Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen I 4 1897.

Daß eine große Konfusion zwischen den beiden im Vorigen behandelten Zuständen von jeher geherrscht hat, ist am besten dadurch klargelegt, wenn ich die Nomenklatur der Chondrodystrophia foetalis, wie ich sie im Laufe der Zeit in verschiedenen Werken gesammelt habe, hier wiedergebe: Rhachitis foetalis, sogenannte fötale Rhachitis, Rhachitis intrauterina, Rhachitis congenita, Rhachitis micromelica, Rhachitis imperfecta, Chondritis foetalis, Pseudochondritis; Osteogenesis imperfecta, Achondroplasia; Micromelia chondromalacica: Ossificatio enchondralis defecta; Osteoporosis congenita; Osteoapsathyrosis, Aplasia enchondralis cum osteopsathyrosis; Cretinismus congenitalis, intrauterine Myxödema, Dysplasia cretinoides.

In diesen zahlreichen Synonymen erkennt man deutlich die äußerst wechselnde Auffassung betreffs der Ätiologie und pathologischen Anatomie der Erkrankung bei den verschiedenen Autoren: was mich anbetrifft, so gewann ich bei den mikroskopischen Präparaten vom Virchow'schen Fall entschieden den Eindruck, es handle sich um einen abgelaufenen entzündlichen Prozeß an den Synchondrosen; wovon beim Kretinismus keine Rede ist.

Es sei mir nun gestattet, das bereits ausführlich Behandelte in drei kurzen Thesen zusammenzufassen.

I. Eine verfrühte Synostose irgendwelcher Fuge findet bei keinem echten Kretin statt.

II. Die gegenteilige Anschauung beruht auf Verwechslung des Kretinismus mit der Chondrodystrophia foetalis hypoplastica; bei welcher Erkrankung übrigens keine verfrühte Synostose, sondern nur ein Stillstand des enchondralen Wachstums stattfindet.

III. Die Chondystrophia foetalis hypoplastica bietet pathologisch-anatomisch keine Identität mit dem Kretinismus; ätiologisch ist bis jetzt kein Berührungspunkt beider Erkrankungen nachgewiesen worden.

Die im Text erwähnten Arbeiten sind:

Bowlby, Barlow, Sutton, Meeting of the Pathological Society in London, The Lancet p. 252 9. Februar 1884.

Hofmeister, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes, Bruns' Beiträge z. klin. Chirurgie XI 441 1894.

Kaufmann, Untersuchungen über die sogenannte fötale Rachitis (Chondrodystrophia foetalis), Berlin 1892, Reimer.

Langhans. Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen, Virch. Arch. CXLIX p. 156 1897.

IV.

Über eine eigenartige Form chronischer Cystitis.

(v. Hansemann's „Malakoplakie".)

Von

Dr. K. Landsteiner und **Dr. O. Stoerk,**

Assistenten am Wiener pathologisch-anatomischen Institute (Prof. Weichselbaum).

Hierzu Tafel VII und 3 Figuren im Text.

Im vorigen Jahre beschrieben L. MICHAELIS und C. GUTMANN 3 Fälle von Blasenerkrankung unter dem Titel „Über Einschlüsse in Blasentumoren" [1]), die ein übereinstimmendes, sehr eigentümliches Bild darboten. Es handelte sich um stecknadelkopf- bis pfennigstückgroße tumorähnliche umschriebene Verdickungen der Harnblasenschleimhaut, einmal auch der Ureterenschleimhaut, die in einem Falle leichtere, in einem zweiten Falle sehr schwere cystitische Erscheinungen intra vitam verursacht hatten. Die Erhebungen waren zum größeren Teil aus Ansammlungen großer protoplasmareicher Zellen mit kleinem Kern gebildet, doch beteiligten sich auch kleine Rundzellen an dem Aufbau der Gebilde. Die Autoren hielten die prominierenden Herde für echte Geschwülste und vermuteten bei dem am weitesten vorgeschrittenen Fall eine Neigung zur Malignität. Sie legten das größte Gewicht auf reichliche intrazelluläre Einschlüsse der großen Zellen und deren mikrochemisches Verhalten und fanden diese Körper der Färbung mit wässeriger Hämatoxylinlösung in schwarzblauem Farbenton zugänglich. Auf Grund dieser Reaktion kamen sie zu der Ansicht, daß die Einschlüsse Eisen enthalten, und erbrachten den Beweis dafür durch die gewöhnliche Ferrocyankaliumprobe. Die Eisenreaktion trat in ausgesprochenster Weise

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47 p. 208, Berlin 1902.

bei den in den tiefsten Schichten liegenden Körperchen auf, die oberflächlichsten gaben sehr schwache oder gar keine Reaktion. Die Einschlüsse färbten sich im übrigen sowohl mit sauren als mit basischen Farben. Über die Natur der Gebilde äußern sich die Autoren nicht; sie heben nur hervor, daß sie sich von allen anderen in Tumoren beobachteten Einschlüssen unterscheiden.

Über denselben Gegenstand hat vor kurzem v. Hansemann eine Mitteilung veröffentlicht. Dieser liegen zwei Fälle zugrunde, von denen der eine auch unter dem Material von Michaelis und Gutmann sich befindet. v. Hansemann kam zu dem Ergebnisse, daß die charakteristischen großen Zellen weder von Lymphocyten noch von Epithelien, Bindegewebszellen oder Muskelzellen herstammen; die größte Ähnlichkeit bestehe mit Endothelien, doch seien auch hier keine Übergänge zu beobachten. So wurde v. Hansemann auf die Vermutung gebracht, daß diese Zellen selbst Parasiten sein könnten, während er andrerseits die von Michaelis und Gutmann behauptete Ähnlichkeit der Gebilde mit den Leyden'schen vogelaugenartigen Gebilden in Karzinomen leugnet. Doch wurde seine Vermutung durch das Resultat einer zoologischen Prüfung von fachmännischer Seite nicht unterstützt. Daher läßt endlich v. Hansemann die Frage nach der Natur der Zellen ebenso offen wie die nach dem Wesen der Affektion selbst. Er hält die entzündlichen Erscheinungen für gering und wahrscheinlich sekundär und meint, daß auch die Zurechnung der Affektion zu den Geschwülsten nicht berechtigt sei. Darum wählt v. Hansemann die rein beschreibende und nicht präjudizierende Benennung „Malakoplakia vesicae urinariae“ (von *πλάξ* Kuchen, Haufen und *μαλακός* weich). Auf p. 303 heißt es: „Obwohl ich nun nicht zu einem abschließenden Urteil über die Natur der Affektion gekommen bin, so möchte ich doch hier eine Mitteilung darüber machen, einmal, weil ich keine Aussicht sehe, zunächst in der Frage weiter zu kommen, und zweitens, weil die Fälle, wenn einmal darauf aufmerksam gemacht ist, vielleicht häufiger auch anderwärts beobachtet werden und dadurch eine Klärung der Angelegenheit gefördert wird.“

Im Sinne dieses Appels haben wir uns veranlaßt gesehen, Untersuchungen, welche wir schon vor längerer Zeit über Fälle derselben Art angestellt, aber nicht veröffentlicht hatten, neuerdings vorzunehmen und mitzuteilen, weil, wie wir glauben, die von uns erhobenen Befunde gestatten, dem Verständnis des Prozesses näher zu kommen.

Die Fälle seien im folgenden in der Reihenfolge angeführt, in welcher sie zur Untersuchung gelangten.

Fall I.

J. S., 67jähr. Kaufmann (obduziert den 1. April 1901, 10 Stunden post mortem).

Klinische Diagnose: Nephritis. Die klinische Anamnese ergab folgendes: Harnbeschwerden seit 10 Jahren mit urethralen Schmerzen während des Urinierens. Klinischer Befund: Cystitis, Prostatahypertrophie, 4—500 ccm Residualharn; im eiterigen Sediment mikroskopisch zusammengeballte Leukocyten, zahlreiche Bakterien, spärliche große Blasenepithelien.

Obduktionsbefund: chronische parenchymatöse Nephritis mit beginnender Atrophie beider Nieren und leichter Hypertrophie des linken Herzens. Eiterige Cystitis (follicularis), mäßige Hyperplasie der seitlichen Prostatalappen. Chronischer Magenkatarrh mit Dilatation des Magens. Lobulärpneumonische Herde des rechten Oberlappens.

Die Blase kontrahiert, enthält spärliche Mengen eines stark eiterig getrübten, ammoniakalisch riechenden Harnes. Der größte Teil der Blasen-

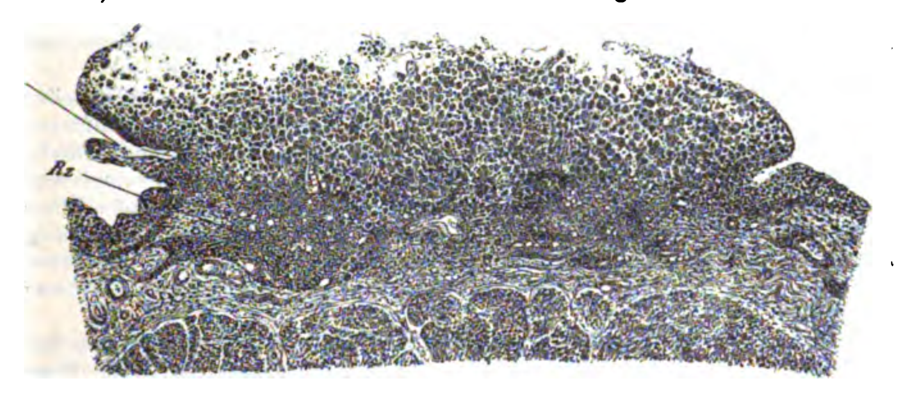


Fig. 1.
Pilzhutförmige Prominenz mit oberflächlicher Ulzeration und basaler kleinzelliger Infiltration (*Rz*). Vergrößerung 36.

innenfläche besät mit kleinen rundlichen pseudomelanotisch geschwärzten Erhabenheiten, die von eben wahrnehmbarer bis zu Hirsekorngröße variieren. Die größeren lassen auf ihrem höchsten Punkt eine mit freiem Auge eben wahrnehmbare seichte Dellung erkennen. Diese Gebilde stehen im Trigonum Lieutodii etwas dichter, gegen den Blasenscheitel etwas lockerer. Besonders im Trigonumbereich finden sie sich bisweilen auf den Schleimhautfaltenhöhen dicht gedrängt, wie aufgereiht. Im übrigen die Blasenschleimhaut ziemlich lebhaft injiziert. Die muskuläre Blasenwand beträchtlich hypertrophisch, vielfach wölben sich die Muskelbündel an der Blasenfläche trabekulär vor.

Die zur Untersuchung bestimmten Stücke der Blasenwand wurden zirka 10 Stunden post mortem in die Fixationsflüssigkeit (Müller-Formol) eingelegt.

Im mikroskopischen Präparat ist das Oberflächenepithel, offenbar infolge postmortaler Mazeration durch den alkalischen Harn, fast durchwegs abgefallen, so daß die Oberflächenbegrenzung eine lineare, durch die „Basalmembran“ gegebene ist, wenn man bei dem Harnblasenepithel von einer solchen sprechen darf. Nur in der Tiefe der Schleimhautfaltung, insbesondere in den engen Tälern zwischen je zwei benachbarten Hügeln, welche den

makroskopisch sichtbaren Erhabenheiten entsprechen, findet sich ein wohlerhaltenes, dem normalen durchaus entsprechendes geschichtetes Epithel.

Das subepitheliale Bindegewebe und die Submukosa zeigen ausgedehnte Infiltration mit kleinen mononukleären Rundzellen mit spärlichem Protoplasma und dunklem Kern. Nur hier und da senken sich Züge solcher Rundzellen auch mit dem Zwischengewebe in die oberflächlichen Muskularisschichten ein.

Die Infiltration zwischen Epithel und Muskularis ist zwar eine sehr reichliche, aber keine kontinuierliche, sie fehlt fleckweise und variiert auch, wenn vorhanden, an Tiefenausdehnung wie auch an Dichte der Lagerung ihrer Zellen. Hier und da liegen die Rundzellen besonders dicht gruppiert und sind in dieser Gruppierung gegen die umgebende lockere Infiltration etwas schärfer abgesetzt, so daß an solchen Stellen follikelähnliche Bilder entstehen.

Recht häufig finden sich unter diesen Rundzellen solche mit eosinophiler Protoplasmagranulierung. Ganz vereinzelt sieht man umschriebene kleine Stellen, in deren Bereich die Rundzellen unter Kernzerfall nekrotisch zugrunde gegangen sind, so daß das Bild kleinster Abszeßchen resultiert.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die infiltrierenden Rundzellen nach abwärts hin am dichtesten liegen, in der Richtung gegen die Oberfläche sich allmählich verlieren.

Von den kleinen dunkelkernigen und protoplasmaarmen Infiltratzellen unterscheidet sich scharf eine andere Art von Zellen, deren Anhäufungen die erwähnten makroskopisch sichtbaren Erhebungen der Blaseninnenfläche formieren. Die Zellen erscheinen auffallend groß durch ihren Protoplasmareichtum, während ihre Kerne sich von denen der Zellen des entzündlichen Infiltrats in minder auffälliger Weise aber doch deutlich derart unterscheiden, daß die ersteren etwas größer sind, ihr Chromatinnetz ein etwas lockereres. Wir wollen sie fortan der Bequemlichkeit halber als die „großen Zellen" bezeichnen.

Die Erhebungen bestehen fast ausschließlich aus den subepithelialen Anhäufungen dieser Zellen, und dieselben sind in ihrer charakteristischen Form fast nur in diesen Anhäufungen anzutreffen.

Die Anhäufungen nehmen den ganzen subepithelialen Bereich der Mukosa ein und grenzen nach oben direkt an das Epithel — vom Verhalten des Epithels selbst soll später die Rede sein. Nach unten ist allenthalben zwischen der Muskularis und den Anhäufungen eine mehr oder minder breite Lage unveränderten submukösen Bindegewebes zu sehen. Meist bilden aber die untere Begrenzung der Haufen großer Zellen die Infiltrate kleiner Rundzellen, welche früher beschrieben wurden. Diese Begrenzung ist insofern keine scharfe, als Züge der kleinen Rundzellen in der Richtung aufwärts zwischen die großen Zellen einstrahlen, und auch in den oberflächlicheren Lagen der letzteren allenthalben einzelne kleine Rundzellen eingestreut vorkommen.

Die Ansammlungen der großen Zellen werden von mäßig zahlreichen neugebildeten Kapillaren mit großen Endothelkernen durchzogen; die Kapillaren haben vorwiegend eine vertikale Verlaufsrichtung und zweigen von den im submukösen Bindegewebe verlaufenden Gefäßchen ab.

Abgesehen von diesen Kapillaren ist von Zwischengewebe zwischen den großen Zellen kaum etwas zu sehen. Erst in den tiefsten Schichten, gegen die entzündliche Infiltration hin, tauchen feine Fasern interzellulär auf. Ebenso fehlen im Bereiche der Anhäufungen jegliche elastischen Elemente.

Die Mehrzahl der Ansammlungen der großen Zellen zeigen auf ihrer Kuppe entsprechend der am anatomischen Präparat erkennbaren Delle der

Erhebungen einen Defekt mit Verlust der Epitheldecke und Zerstörung und Aufwühlung der obersten Lagen der großen Zellen. Diese Veränderung ist sicher eine vitale, nicht etwa ein postmortaler Mazerationseffekt: Die Kerne auch der oberflächlichst gelegenen Zellen zeigen unveränderte Tinktion.

Die Dimensionen der großen Zellen sind durch die ganze Breite der Anhäufungen so ziemlich gleichbleibende, ein morphologischer Übergang zu den Infiltrationszellen ist nicht zu konstatieren. (Näheres hierüber soll später noch Erwähnung finden.) Es ergibt sich ein Bild, das bei mittleren Vergrößerungen dem eines großzelligen Rundzellensarkomes nicht unähnlich ist. Die Zellen sind vorwiegend rundlich, vielfach auch gegeneinander abgeplattet, vereinzelt erscheinen sie länglich und unregelmäßig ausgezerrt. Sie sind überwiegend einkernig; vereinzelte Zwei- und Dreikernigkeit scheint z. T. auf Kernzerfall mit Quellung der Fragmente zurückzuführen zu sein. Die Kerne sind im allgemeinen rundlich, teils verwaschen dunkel gefärbt, teils lassen sie — ziemlich undeutlich — eine Art Kerngerüst erkennen.

Den auffallendsten Befund bietet das Protoplasma in Form von höchst mannigfaltigen Einschlüssen, resp. Vakuolenbildungen mit Einschlüssen, welche nur in den oberflächlichsten Anteilen der Anhäufungen zu fehlen scheinen. Die Vakuolen, vereinzelt oder auch in der Anzahl von zweien bis vieren dem Protoplasma eingelagert, zeigen recht ungleiche Größe und Lagerung. Bald nehmen sie die Mitte, bald die Peripherie der Zelle ein, in ersterem Falle mit Verdrängung des Kernes. Fast nirgends erscheint eine Zelle durch Anwesenheit einer besonders großen Vakuole wesentlich vergrößert, gedehnt, eher erhält man den Eindruck, als sei ein früher an dieser Stelle vorhanden gewesener Protoplasmaanteil umgewandelt resp. substituiert worden. Vielfach finden sich auch vakuolenfreie Zellen von durchaus gleicher Größe. Sehr häufig ist auch das Zellprotoplasma von zahlreichen Einschlüssen vollständig durchsetzt.

Die Vakuolen sind entweder scheinbar leer, oder sie enthalten sehr verschiedene Einschlüsse: rote Blutkörperchen, Pigmentschollen, tropfige Bildungen, mono- und polynukleäre Rundzellen, Bakterien und anderweitige nicht näher bestimmbare schollige oder granuläre Elemente. Häufig sind in ein und derselben Zelle verschiedenartige Elemente der angeführten Art anzutreffen (Taf. VII Fig. e 12).

Die eingeschlossenen roten Blutkörperchen sind ausnahmslos schon mehr oder weniger verändert. Auch an denjenigen mit noch unveränderter Gestalt und Größe macht sich schon eine Blässe der gelben Eigenfarbe sowie eine Herabsetzung der Tinktionsfähigkeit mit Eosin geltend (Taf. VII Fig. e 1). Vielfach ist auch ihre kreisrunde Form verloren gegangen, und sie erscheinen dann unregelmäßig rundlich oder oval, mit Dellenbildungen und Verzerrungen. Haben sie ihre Eigenfarbe vollständig eingebüßt, so sind sie zwar noch gut konturiert, aber im Vergleich zum umgebenden Protoplasma in tinktorieller Hinsicht und bezüglich der Lichtbrechung nur mehr schattenhafte Gebilde.

Von den Blutkörperchen und ihren gelblichen Umwandlungsformen lassen sich bisweilen nur schwer die Schollen und Bröckel hämatogenen Pigmentes unterscheiden, welche in Form und Kolorit weitgehende Übereinstimmung mit den Gebilden, aus deren Zerfall sie hervorgegangen sind, aufweisen können (Taf. VII Fig. e 2). Deutlich unterscheidbar sind sie in solchen Fällen nur dann, wenn sie ckarakteristisches Lichtbrechungsvermögen besitzen. Daneben zeigen sie aber auch vielfach die gewöhnlichen irregulären, wie kristallinischen Formen und die Orangefärbung des Hämatoidins.

Es kann aber nicht allen Einschlüssen unbedingt hämatogene Herkunft

zugesprochen werden. Viele der farblosen Gebilde, insbesondere solche mit runder Form, mangelndem Kolorit und schwachem Lichtbrechungsvermögen machen mehr den Eindruck „kolloider" oder hyaliner, tropfenartiger Beschaffenheit. Dieselben nehmen bei Hämatoxylinfärbung vielfach einen eigentümlichen graublauen Farbenton an (Taf. VII Fig. e 3). Die zahlreichsten, Schollen einschließenden Zellen finden sich in den tiefsten Anteilen der Anhäufungen, vereinzelte (mit minder reichlichem Protoplasma und spindeliger Form, von welchen noch die Rede sein soll) finden sich aber auch außerhalb der Anhäufungen in der Submukosa eingestreut, höchst vereinzelt gelegentlich in den oberflächlichsten Muskularisschichten. Wie erwähnt, kommen die Einschlüsse vorwiegend in der Einzahl, seltener in der Vielzahl vor, es finden sich auch Zellen, deren Protoplasma wegen dessen vollständiger Durchsetzung mit Einschlüssen kaum mehr erkennbar ist. Gerade in solchen Zellen war öfter eine eigentümlich unscharfe Konturierung scholliger und öfters auch hyalintropfiger Einschlüsse zu sehen; in letzterem Falle auch mehr oder weniger vollständige Konfluenz der Tropfen, wodurch dann vereinzelt ein Bild resultierte, als handle es sich um eine Zelle mit eigentümlich matt lichtbrechendem Protoplasma und randständigem Kern; erst bei genauer Betrachtung und stärkster Vergrößerung ließen sich dann noch eigentliche Protoplasmareste sowie Andeutungen der Abgrenzung der einzelnen erfüllenden und den Kern verdrängenden tropfigen Einschlüsse erkennen.

Bei van Gieson-Färbung färbt sich das Protoplasma der großen Zellen gelblich-rötlich. Viele der kugeligen Einschlüsse, und zwar scheint es sich dabei insbesondere um die oben als tropfige bezeichneten Gebilde zu handeln, nehmen dabei einen besonders intensiv roten Farbenton an. (Auch bei Gentianaviolettfärbung färben sich einzelne von ihnen auf das intensivste.)

Bei Behandlung mit gelbem Blutlaugensalz und Salzsäurealkohol geben viele der Einschlüsse deutliche (Berlinerblau-) Eisenreaktion, und zwar ein großer Teil der scholligen Gebilde, insbesondere in den großen Zellen der tieferen Anteile der Anhäufungen sowie auch in denen der tieferen Submukosalagen, je nach der Dauer der Einwirkung in blauem oder satt bouteillengrünem, die Mehrzahl der tropfigen Einschlüsse in zart bläulichem oder grünlichem Farbenton (Taf. VII Fig. e 8). Erstere wiesen vereinzelt konzentrische Schichtung auf (Taf. VII Fig. e 9). Ein eigentümlicher Befund zeigte sich ganz vereinzelt und zwar an pigmentschollenführenden Zellen außerhalb der Anhäufungen, ein Befund, welcher auch allgemein für das Verhalten des Hämosiderins von Interesse ist, derart, daß die Pigmentscholle selbst orangegelb blieb, also die mikrochemische Reaktion nicht zeigte, das umgebende einschließende Protoplasma aber sich diffus bläulich färbte. Man erhielt so den Eindruck, als wäre ein Bestandteil des Pigmentes aus der Scholle — in gelöstem Zustand — ins Protoplasma diffundiert und damit in eine der Reaktion zugängliche Form übergegangen.

Sehr bemerkenswert sind die Befunde an Präparaten mit Bakterienfärbung. Schon bei Hämalaunfärbung sieht man in ganz zartem Farbenton in den Zellen meist in Haufen oder büschelig gruppierte Stäbchen (ähnlich wie auf Taf. VII Fig. b links). Sie sind fast ausnahmslos intrazellulär und überwiegend in Protoplasmavakuolen gelagert. Viel klarer werden die Verhältnisse bei Anwendung spezifischer Färbungen. Boraxmethylenblaufärbung gibt die beste Färbung (s. Taf. VII, Fig. c). Nach Gram-Weigert färben sie sich noch recht gut, wenn die Anilindifferenzierung rechtzeitig unterbrochen wird (Taf. VII Fig. e 10, 11, 12), bei Anwendung der Gram'schen Methode entfärben sie sich aber vollständig. Auch mittels der Ziehl'schen Methode war eine Färbung

wenigstens soweit zu erzielen, daß bei nicht zu intensiver Methylenblaunachfärbung ein großer Teil der Stäbchen rot erschien, so daß zweifellos ein gewisser Grad von Säure- und Alkoholfestigkeit zu konstatieren ist. Sowohl bei Anwendung der GRAM-WEIGERT'schen wie bei der ZIEHL'schen Methode zeigte sich häufig an Stäbchen einer Gruppe diskontinuierliche Färbung, derart daß kokkenähnliche Bilder vorgetäuscht wurden.

Die Stäbchen variieren ein wenig an Länge und Dicke: doch erscheinen die einzelnen in je einer Zelle oder auch nur in je einer Vakuole untereinander gleichartig, ihre Formen variieren also gruppenweise. Besonders in den Gruppen kleinerer Bazillen finden sich vielfach auch einzelne Stäbchen, welche gemäß der Herabsetzung ihrer Tinktion, die bis zur Grenze des Sichtbaren abgeblaßt sein kann, als Degenerationsformen anzusprechen sind.

Die bakterienführenden Zellen treten ausschließlich in den Anhäufungen großer Zellen auf, und zwar ist dabei keinerlei Gesetzmäßigkeit in der Lagerung innerhalb der Anhäufungen, vielmehr ein ganz unregelmäßiges Verstreutsein der bakterienhaltigen zwischen die numerisch beträchtlich überwiegenden bakterienfreien Zellen zu beobachten. Die beiden Arten der großen Zellen unterscheiden sich, abgesehen von der Bakterienanwesenheit, in keinem morphologischen oder tinktoriellen Detail. Eine Verhältniszahl des Auftretens der beiden ist bei der Inkonstanz des Vorkommens der bakterienführenden in verschiedenen Gesichtsfeldern unmöglich anzugeben. Die Angabe eines Schwankens zwischen 1 : 30 und 1 : 100 (es wurden mehrfache Auszählungen im Immersionsgesichtsfeld gemacht) wäre kaum als approximative anzuführen.

Wie erwähnt, sind in der überwiegenden Mehrzahl die Bazillen in Vakuolen des Protoplasmas eingeschlossen. Mehrfach ist dann auch das Vorkommen der Stäbchen nicht mehr an den Vakuolenbereich gebunden: sie dringen an einzelnen Stellen aus der Vakuole ins umgebende Protoplasma ein, es kann schließlich auch das ganze Protoplasma von ihnen überschwemmt werden, so daß eventuell auch das Erkennen der Konturen der Vakuolen erschwert oder unmöglich wird. Ja bisweilen wird sogar der Zellkontur durch das Anwachsen des Bakterienhaufens überschritten, und einzelne Ausläufer des Haufens ragen noch zwischen die umgebenden Zellen hinein. Gerade an Stellen der letzteren Art, also mit intensivstem Wachstum, ist häufig eine besondere Dicke und Länge der Bakterien zu konstatieren. Unter solchen Umständen erscheint die Annahme eines postmortalen Wachstums an diesen Stellen gerechtfertigt.

Extrazellulär sind die Stäbchen nur sporadisch (vereinzelt oder zu zweien) aufzufinden und zwar sowohl zwischen den großen Zellen wie zwischen den kleinen Rundzellen des entzündlichen Infiltrates; im Muskularisbereiche scheinen sie nicht vorzukommen.

Es wurde früher erwähnt, daß die Prominenzen der Blaseninnenfläche fast ausschließlich aus den großen Zellen bestehen und daß diese außerhalb der Prominenzen nicht vorkommen. Dieser Befund bedarf einer wichtigen Ergänzung.

In den Randpartieen der Anhäufungen ist nämlich, je weiter peripherwärts, desto deutlicher, bei unveränderter Kerngröße und -form eine allmähliche Abnahme des Protoplasmareichtums und eine Formveränderung der Zellen in dem Sinne wahrzunehmen, daß schließlich die an das umgebende Gewebe angrenzenden Partieen der Anhäufungen vorwiegend aus irregulär und plump spindelig geformten Zellen bestehen. Im Einklang damit finden sich einerseits mehr vereinzelt in der umgebenden Submukosa, besonders zwischen infiltrierenden kleinen Rundzellen eingestreut, andrerseits insbesondere

oberflächlich unter dem Epithel, an Stellen der Blaseninnenfläche, die von Erhebungen frei sind, Zellen der gleichen Art. In zahlreichen dieser unregelmäßig geformten, großen, plumpen Spindelzellen kommen die nämlichen Protoplasmaeinschlüsse wie in den kugeligen großen Zellen der Anhäufungen vor, aber in verminderter Häufigkeit. Nur die Bakterieneinschlüsse scheinen in den Zellen außerhalb der Anhäufungen nicht aufzutreten. An der Identität der kugeligen und der spindelförmigen Zellen kann kaum gezweifelt werden, die ersteren können mit größter Wahrscheinlichkeit als aus den letzteren hervorgegangene Gebilde angesprochen werden.

Fall II.

Urogenitalapparat einer 40jährigen Frau.[1])

Makroskopischer Befund: Verkäsende Tuberkulose des Uterus und der Tuben. Die Harnblase zeigt sehr auffallende Veränderungen (Taf. VII Fig. a). Ihre Wand ist von ungefähr normaler Dicke, ihre Schleimhaut im ganzen blaß.[2]) Auf derselben stehen zirka 50 Plaques von kreisrunder oder länglich runder Form, deren Durchmesser zumeist zwischen 6 u. 8 mm beträgt. Daneben sind auch einzelne beträchtlich kleinere Knötchen vorhanden, die kleinsten etwa hirsekorngroß. Alle diese Herde sind gelblichweiß und haben einen hell- bis dunkelroten Hof von 1—2 mm Breite. Die Plaques sind leicht eleviert, am Rand steil abfallend, beetähnlich, ihre Oberfläche ist flach oder häufiger leicht gedellt. Sie sind über die Blaseninnenfläche ziemlich regellos verstreut, lassen aber Trigonum und Blasenhals fast frei.

Das Präparat wurde zu musealen Zwecken nach der Methode KAYSERLING's fixiert und aufgestellt; nachträglich erst wurden die zur mikroskopischen Untersuchung erforderlichen Gewebsstücke entnommen.

Mikroskopischer Befund: Die instruktivsten Bilder gaben Schnitte durch ein nur stecknadelkopfgroßes von einer deutlichen hämorrhagischen Zone umgebenes Knötchen, das die Anfangsstadien des Prozesses erkennen läßt (s. Textfig. 2).

Man sieht hier bei Hämatoxylin-Eosinfärbung in der obersten Schicht der Mukosa eine Gruppe dicht stehender rundlicher oder durch gegenseitige Abplattung annähernd polygonaler Zellen. Diese Zellen sowie die anderen den Herd zusammensetzenden Elemente sind in das Bindegewebe der Schleimhaut eingelagert, ohne daß neue Bindesubstanz gebildet wäre. Außer den großen Zellen liegen im Bereich des Herdes kleine Rundzellen mit sehr schmalem Protoplasmasaum und intensiv gefärbtem rundem Kern, ferner, spärlich im Plaque selbst, reichlicher an seiner Peripherie, anscheinend unveränderte extravaskulär gelagerte rote Blutkörperchen. Die großen Zellen, aus denen das Knötchen zum großen Teil besteht, haben einen Kern, der etwas heller ist als die Lymphocytenkerne und etwa zweimal so groß als diese, mit gut erkennbarem Gerüst. Das Protoplasma dieser Zellen ist im allgemeinen fein granuliert, bei Eosinfärbung blaßrot, bei VAN GIESON'scher Färbung in einem gelbrötlichen Mischton tingiert.

Es zeichnet sich durch den Besitz sehr zahlreicher und verschieden-

---

[1]) Das Präparat wurde uns seinerzeit von Herrn Professor KOLISKO, Vorstand des Institutes für gerichtliche Medizin, gütigst überlassen.

[2]) Der rötliche Grundton der Tafelabbildung, Fig. a, entspricht nicht der Färbung des Originales.

artiger Einschlüsse aus. Unter diesen sind zunächst Gebilde zu nennen, die nach Größe, Form und Färbung den im Herde liegenden Blutkörperchen gleichen (Taf. VII Fig. e 1). Außer diesen als wohlerhaltene rote Blutkörperchen anzusprechenden Einschlüssen sind auch Gebilde, die nach ihrer Farbe den Blutzellen noch nahe stehen, aber heller und größer erscheinen als diese, zu sehen. Die übrigen Einschlüsse sind in den Hämalaunpräparaten grau, blaßblau (Taf. VII Fig. e 3) oder auch leicht gelblich gefärbt (Taf. VII Fig. e 4), teils matt und wenig deutlich begrenzt, teils glänzend, scharf konturiert und dann meist größer, wohl auch von einem hellen Spaltraum umgeben. Öfters kann an diesen Körperchen ein kreisrunder, konzentrisch zu der äußeren Begrenzung liegender hellerer Kern oder die Ausbildung mehrerer konzentrischer Schichten bemerkt werden.

Ebenfalls intrazellulär, aber auch freiliegend kommen schön gelbe Pigmentschollen, weniger in den Zellanhäufungen selbst, als unterhalb und seitlich von ihnen vor. Von einer Art, nämlich kleinen bläulich gefärbten, kugeligen Körperchen sieht man hier und da eine größere Menge in einer

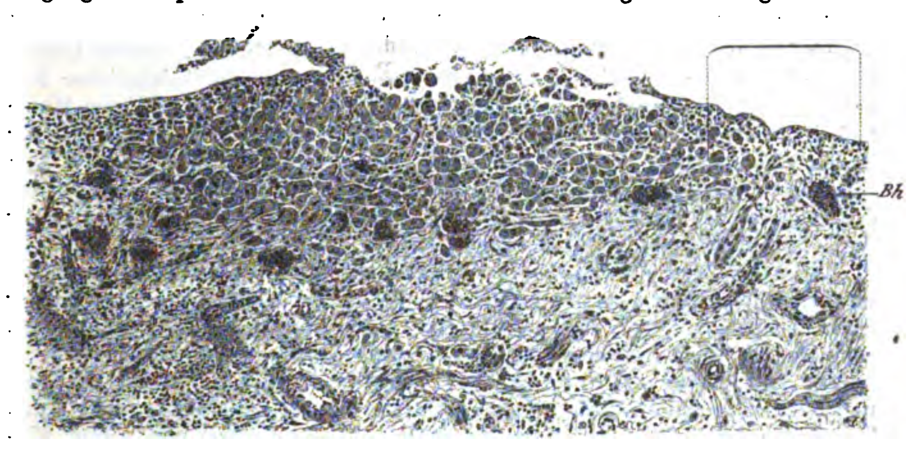


Fig. 2.
Kleinstes Knötchen, ulzeriert, mit Bakterienhaufen (*Bh*). Vergrößerung 110.

Zelle den Zelleib nahezu erfüllend (Taf. VII Fig. e 5), andrerseits enthalten die Zellen oft mehrere Einschlüsse verschiedener Beschaffenheit nebeneinander. (Von den unter verschiedenen Bildern auftretenden Einschlüssen von Bakterien und ihren Zerfallsprodukten sei später die Rede.)

Was die Beschaffenheit des Knötchens im ganzen anlangt, ist in seinem Zentrum die oberste Mukosaschicht defekt: sie fehlt zum Teil, meist ist sie nur mehr in Form von dünnen, von der Unterlage losgelösten fetzigen Resten zu erkennen.

In der Umgebung des großzelligen Herdes (Taf. VII Fig. b) ist die Mukosa ziemlich reichlich zellig infiltriert und zwar unterhalb des Knötchens vorwiegend mit kleinen Rundzellen, die zum Teil perivaskulär gelagert sind; in der obersten subepithelialen Schicht aber enthält sie neben kleinen mono- und polynukleären Rundzellen vorherrschend Formen, die den großen Zellen des Herdes verwandt sind. Ihr Kern entspricht völlig dem der großen Zellen und auch das Protoplasma ist in bezug auf seine Färbbarkeit, Struktur und die, wenn auch nicht sehr reichlich darin enthaltenen Inklusionen fast

gleich beschaffen. Nur ist die Größe dieser Zellen geringer, und ihre Form weicht insofern ab, als zwar ein Teil davon rundliche Gestalt besitzt, die übrigen aber längliche bis zu schmal spindelförmigen Formen aufweisen. Bei einigen von ihnen hat das Protoplasma fein vakuoläre wie schaumige Struktur.

Außer den schon erwähnten Formen sind neben Bindegewebskörperchen noch Zellen mit großem hellen Kern, der ein deutliches Gerüst und ein Kernkörperchen enthält, und deren Protoplasma kaum erkennbar ist, in der Mukosa zu finden.

Sowohl im Bereiche der großzelligen Herde als auch in deren Umgebung ziehen von der Submukosa her dünne neugebildete Gefäße annähernd senkrecht durch die Mukosa gegen die Oberfläche hin.

Durchschnitte durch größere Plaques zeigen das folgende Bild.

Die makroskopisch als beetartige Erhabenheiten erscheinenden Anhäufungen großer Zellen nehmen den Platz der eigentlichen Mukosa ein und lassen die Submukosa frei. In der ganzen Ausdehnung ihrer über das Schleimhautniveau prominierenden Oberfläche fehlt die oberste Mukosaschicht durch Ulzeration. Rings um die Herde ist das Gewebe zellig infiltriert und zwar mit den schon erwähnten kleinen und großen Zellformen. Öfters können in der Tiefe der Mukosa mononukleäre Rundzellen in follikelähnlicher Anordnung getroffen werden. Unmittelbar an der Grenze der großzelligen Herde befindet sich eine Zone hämorrhagischer Infiltration. Das Verhalten der Zellen und Einschlüsse sowie der Gefäße ist ein ganz ähnliches wie bei dem beschriebenen kleinen Herd, nur ist hier die Zahl der Einschlüsse, namentlich der größeren geschichteten, beträchtlich vermehrt, und sie sind oft in einer Zelle in mehrfacher Zahl vorhanden.

In einem Teil der Gefäße im Bereiche der Plaques, und zwar in dünnwandigen und weiten, stark gefüllten Gefäßen, deren Wand nur aus einer Endothellage oder aus dieser und einer zarten Bindegewebsschicht besteht, sind im Lumen zwischen den Blutkörperchen mononukleäre Rundzellen zu sehen, und dann auch große Zellen, die in der Form des Zelleibes und Kernes denen der Herde durchaus entsprechen. Sie enthalten helle, zum Teil große Vakuolen, zahlreiche Blutkörpercheneinschlüsse und selbst Einschlüsse kernhaltiger Zellen (Taf. VII Fig. d).

Mit Lithiumkarmin gefärbte Schnitte von Herden verschiedener Größe zeigen gelbe Pigmentschollen namentlich in den tieferen Schichten der Herde und unterhalb dieser. An Präparaten, die mit Blutlaugensalz und Salzsäure behandelt wurden, sind diese Pigmentschollen tiefblau gefärbt, aber es werden auch die in ungefärbtem Zustande nicht pigmentierten, runden, zum Teil geschichteten Zelleinschlüsse teils zart, teils intensiv gebläut. Dabei ist an diesen Präparaten sehr deutlich wahrzunehmen, daß die Bläuung der rundlichen Zelleinschlüsse von der Oberfläche gegen die Tiefe der Herde hin beträchtlich zunimmt.

An Schnitten, die mit Boraxmethylenblau gefärbt und mit Alkohol differenziert sind, fallen tief gefärbte Bakterienhaufen auf. Die Haufen haben eine bestimmte Lokalisation; sie sind nur im Bereich der Plaques oder ihrer nächsten Umgebung vorhanden, sonst weder in der Mukosa noch in den tieferen Schichten der Blasenwand. Außer in diesen Haufen kommen Bazillen derselben Form vereinzelt zwischen den Zellen der Herde, in viel größerer Menge aber in diesen Zellen selbst vor und zeigen hier verschiedene Einlagerungsformen. Man sieht entweder einzelne tief gefärbte Bakterien oft von einem ungefärbten Hof umgeben im Protoplasma, oder aber die Bazillen sind gruppenweise eingelagert, häufig in einem durch hellere Färbung sich

unterscheidenden kugeligen vakuolenähnlichen Teil des Zelleibes eingeschlossen. Neben den gut färbbaren Bakterien sind in den Zellen in großer Zahl solche vorhanden, deren Färbbarkeit mehr oder minder gelitten hat und die wie körnig zerfallen aussehen.

Diese Veränderung findet sich insbesondere an den gruppenweise stehenden intrazellulären Bakterien, und so sieht man Gruppen kleiner Körnchen und zerfallender Stäbchen in verschiedenen Abstufungen von Blau im Leib der Zellen. Die wohlerhaltenen Bazillen sind ungefähr zwei- bis dreimal so lang als breit, stellenweise auch zu kleinen Fäden ausgewachsen.

Alle diese Bakterienbilder sind am zahlreichsten in den Präparaten der kleinen Knötchen. Auch an Hämalaunschnitten sind die Bazillen und ihre Zerfallsprodukte zu sehen, allerdings nicht so deutlich wie bei der Methylenblaufärbung; der Gram-Weigert'schen Färbungsmethode gegenüber verhalten sie sich refraktär.

In Präparaten, die nach Ziehl-Neelsen gefärbt wurden, waren Tuberkelbazillen oder überhaupt säurefeste Bakterien nicht auffindbar.

Die ebenso wie die Blase konservierten und gefärbten Schnitte der Uteruswand dieses Falles ließen hingegen zahlreiche Tuberkelbazillen erkennen.

Fall III.

Mann im mittleren Lebensalter. Phthisis pulmonum.

In der Blase stark getrübter Harn. Die Muskelwand der Blase ist etwas verdickt, die Schleimhaut intensiv grau pigmentiert. Im Blasengrunde eine Anzahl rundlicher ziemlich dicht stehender durchschnittlich linsengroßer flacher Erhabenheiten. An der hinteren Blasenwand einige größere Prominenzen mit einem Durchmesser bis zu 6 mm. Sie sind sehr flach, pilzhutförmig, an der oberen Fläche leicht schüsselähnlich gedellt.

Die histologischen Befunde haben weitgehende Ähnlichkeit mit denen des eben geschilderten Falles. Wiederum bilden die großen Zellen neben wenig einkernigen und sehr spärlichen polynukleären Leukocyten die prominenten Herde, und man sieht Übergänge zwischen den großen runden Zellen und länglichen oder spindeligen Formen. Die Herde erstrecken sich zum Teil bis nahe an die Muskulatur, an einigen Stellen befinden sich auch in den intermuskulären Interstitien Gruppen großer Zellen. Die großzelligen Plaques nach unten zu begrenzende, manchmal follikelähnliche, wenn auch nicht ganz scharf begrenzte Lymphocytenanhäufungen bilden hier die Regel. In diesem Fall treten die großen und stark glänzenden, scharf begrenzten, runden oder etwas zackigen, oft geschichteten Inklusionen besonders auffällig hervor. Durch den Kontur und das Lichtbrechungsvermögen erinnern sie an kristallinische Gebilde; kaum eine Zelle ist davon frei, sehr häufig sind sie mehrfach in einer Zelle vorhanden. Durch Hämalaun lassen sich diese Körper intensiv blau oder graublau färben, bei der Färbung nach van Gieson werden sie rotviolett bis rotbraun. Wo sich an den Gebilden konzentrische Schich-



Fig. 3.
Aus einer größeren Plaque: Inklusionen führende große Zellen. Vergr. 500.

tung erkennen läßt, wechselt die Färbung der einzelnen Schichten in mannigfachster Weise. So finden sich kleine helle oder dunkle Zentra, die gegen den peripheren Teil kontrastieren, oder auch dünne kugelige Schalen, die sich durch starke oder schwache Färbung auffallend abheben; unter den verschiedenen Formen kommt auch das Bild eines zentralen dunklen Kernes mit umgebender heller Mittelschicht und dünner dunkler Randzone vor (Taf. VII Fig. e 7).

Einzelne der Konkremente, die wohl durch das Schneiden der Präparate zertrümmert wurden, haben scharfkantige, mehrstrahlige Bruchflächen, manchmal spitze Splitter (Taf. VII Fig. e 6). Während die meisten Kugeln in Zellen liegen, enthält namentlich das Gewebe unterhalb der Plaques auch frei im Bindegewebe liegende Körper der gleichen Art.

Die Ferrocyankaliumreaction gibt deutliche Bläuung der Kugeln; die Intensität der Reaktion nimmt im ganzen gegen die Tiefe der Herde hin erheblich zu. Die Färbung der einzelnen Gebilde variiert von einem eben erkennbaren Ton bis zu tiefem Blau.

Ähnlich wie durch Salzsäure-Ferrocyankalium werden auch bei Anwendung der Gram'schen Färbung die tiefer liegenden Kugeln zumeist stärker tingiert. Bei dieser Methode fallen einzelne Zellen ins Auge, die mit kleinen runden Einschlüssen fast erfüllt sind.

Hämalaun färbt die Kugeln auch dann noch, wenn die Präparate durch längere Zeit mit starker Salzsäure behandelt wurden, doch leidet die Färbbarkeit bei diesem Vorgehen immerhin.

Scholliges Blutpigment wurde in den Präparaten nicht aufgefunden.

Bazillen sind in Haufen angeordnet im Bereiche der Plaques reichlich zu sehen; sie sind denen von Fall II u. I ähnlich, nur scheinen sie etwas schlanker zu sein. Durch die Gram-Weigert'sche Färbung sind sie nicht darstellbar.

Das Verfahren von Ziehl-Neelsen ließ keine säurefesten Bazillen nachweisen.

Die Befunde der drei mitgeteilten Fälle stimmen in den charakteristischen Zügen sowohl untereinander, wie auch mit denen v. Hansemann's, Michaelis' und Gutmann's überein, doch zeigen sie, daß die in Rede stehende Erkrankung nicht immer unter vollkommen kongruenten Bildern auftritt, sondern daß durch stärkeres Hervortreten des einen oder des anderen ihrer charakteristischen Momente Varianten zustande kommen.

Makroskopisch schwankt die Erscheinungsform der affizierten Blasenschleimhautpartieen zwischen Knötcheneruptionen nach Art der Cystitis follicularis (Fall I) und dem Bilde ganz eigenartiger, zum Teil in regelmäßiger Weise von hämorrhagischen Säumen umgebener flacher plaqueartiger Prominenzen (II). Gelegentlich kann der Rand der letzteren auch leicht überhängen und so ein pilzhutähnliches Aussehen entstehen (III).

Die Herde sind entweder fast gleichmäßig über die ganze Blaseninnenfläche ausgesät, oder beschränken sich nur auf einen Teil derselben. Sie erheben sich auf einem durch lebhafte Injektion geröteten oder graupigmentierten Grunde.

Die Zusammengehörigkeit der Fälle erhellt in klarster Weise aus der Gemeinsamkeit ihrer mikroskopischen Merkmale.

Ebenso wie in den vier schon bekannten Fällen ist der auffälligste histologische Faktor das haufenweise Vorkommen großer Zellen, charakterisiert durch ein sehr reichliches Protoplasma, welches verschiedenartige Einschlüsse enthält. Die Haufen liegen subepithelial in der Schleimhaut und scheinen ausnahmslos oberflächlich ulzeriert zu sein. Auch die kleinsten der untersuchten Knötchen, solche von Stecknadelkopfgröße, zeigten schon diese Veränderung. Gerade an diesen (siehe Textfig. 2, p. 138) kann man ihre Entstehung in der oberflächlichsten Mukosaschichte erkennen. Auch große Herde pflegen gegen die Muskularis hin durch eine Lage des lockeren submukösen Bindegewebes abgegrenzt zu sein, wenn auch bisweilen noch im Bereiche der oberflächlichsten Muskelschichten Gruppen großer Zellen vorkommen können.

Außer diesen spezifischen Elementen finden wir in wechselnder Menge mono- und polynukleäre Rundzellen, von welchen insbesondere die ersteren als basales dichtes Infiltrat die untere Grenze der Herde bilden können. Es muß aber hervorgehoben werden, daß die großen Zellen als das formgebende Element des makroskopischen Bildes anzusehen sind.

An Veränderungen von seiten des Zwischengewebes sind mit Sicherheit nur Neubildungen von Gefäßen nachzuweisen, als junggesproßte an der Größe ihrer Endothelien, Zartheit der Wand und ihrer Verlaufsrichtung kenntlich. In der Muskularis fehlen Veränderungen, ebenso wie an der epithelialen Decke, abgesehen von den Epitheldefekten im Bereiche der Ulzerationen auf dem Scheitel der Prominenzen und dem durch postmortale Mazeration bewirkten Epithelverlust.

In der Umgebung der Prominenzen fanden wir erhöhten Zellreichtum der Schleimhaut, insbesondere subepithelial, und auch Gefäßneubildung und Infiltration in Mukosa und Submukosa.

Während ein Teil der geschilderten Veränderungen dem geläufigen Bilde der Cystitis zuzurechnen ist, erfordert der der Erkrankung eigentümliche histologische Befund, die Anhäufungen der großen Zellen, eine gesonderte Betrachtung.

Der Gesamteindruck des histologischen Bildes weist auf einen Prozeß entzündlicher Natur hin. Mit v. Hansemann können wir das Bestehen einer Übereinstimmung mit irgendwelchen Formen echten Neoplasmas in Abrede stellen.

Wenn wir nach ähnlichen Bildern pathologischer Gewebsveränderungen Umschau halten, so finden wir eher eine gewisse morphologische Verwandtschaft mit manchen chronischen Entzündungsformen, beispielsweise mit dem Sklerom der respiratorischen Schleimhaut. Auch bei diesem sehen wir subepithelial in der Mukosa das Auftreten besonderer protoplasmareicher Elemente, welche eigenartige und spezifische Um-

wandlungen ihres Protoplasmas aufweisen, neben den gewöhnlichen entzündlichen Gewebsveränderungen. Der Hinweis auf diese Ähnlichkeit kann natürlich nicht die Grundlage einer bestimmten Deutung abgeben, sondern nur die Möglichkeit veranschaulichen, einen solchen Befund mit der Vorstellung entzündlicher Genese in Einklang zu bringen.

Tatsächlich führen zwei Momente: die Morphologie der großen Zellen und ihre Verwandtschaft mit anderen Gewebselementen und zweitens der bakteriologische Befund zu näherem Verständnis.

Es wurde im früheren erwähnt, daß einerseits gegen den Rand der Prominenzen hin die großen Zellen statt der rundlichen mehr und mehr längliche Formen zeigen, derart, daß schließlich spindelige Zellbilder zu sehen sind. Andrerseits finden sich Zellen der letzteren Form vielfach als eine mit den oben erwähnten in Kontinuität befindliche Lage auch subepithelial an Stellen zwischen den Prominenzen. Man kann demgemäß einen Übergang von den rundlichen großen Zellen zu kleineren, spindeligen Formen in analoger Lagerung nachweisen. Die letzteren sind auch mehr vereinzelt in tieferen Schichten bis zur Muskularis hin anzutreffen. Ohne die histogenetische Herkunft dieser Zellen, insbesondere deren Abstammung von seßhaften oder mobilen Elementen diskutieren zu wollen, läßt sich zunächst doch wohl einwandsfrei behaupten, daß diese Zellen nur Abkömmlinge des Zwischengewebes im weitesten Sinne sein können. Die Frage aber, von welcher besonderen Zellart sie abstammen, eingehend zu erörtern möchten wir bei der Schwierigkeit, die in der Entzündungslehre gerade bezüglich der Entscheidung der Histogenese der korrespondierenden Zellformen besteht, nicht für aussichtsvoll halten. Sie sind mit Wahrscheinlichkeit jenen bei der Entzündung häufig auftretenden Formen großer Wanderzellen zuzurechnen, die bald als Abkömmlinge von Zwischengewebszellen („große Phagocyten" bei MARCHAND [1])), bald als emigrierte Blutzellen angesehen werden, oder deren Herkunft auch als eine nicht einheitliche (MAXIMOW's [2]) „Polyblasten") betrachtet wird. Für die Auffassung als Wanderzellen spricht ihre hervorragende phagocytäre Fähigkeit, die auf amöboides Bewegungsvermögen zu beziehen ist, und auch die Beobachtung, daß diese Zellen im Zwischengewebe rings um die Herde bis in die Muskulatur zu verfolgen sind und, wie die Beschreibung zeigte, auch wieder in kapillare oder venöse Gefäße einzudringen vermögen. Das Bild gerade der großen kugeligen Zellformationen im Bereiche der Herde selbst findet, woran beiläufig erinnert sei, seine Analogie nicht nur bei dem schon zum Vergleich herangezogenen skleromatösen Prozesse, sondern auch bei anderen, bei welchen Wanderzellen eine besonders intensive phagocytäre Tätigkeit entfalten. So sieht man im Bereiche encephalomalazischer Herde dicht-

---

[1]) Der Prozeß der Wundheilung, Deutsche Chirurgie p. 118 1901.
[2]) Ziegler's Beiträge 5. Suppl.-Heft 1902.

gedrängte Wanderzellen, deren Protoplasma von osmierbaren Granula dicht durchsetzt ist, in Größe und Gestalt durchaus mit unseren großen Zellen übereinstimmen. Conformes sahen wir beispielsweise auch in Ovarialcysten mit Stieltorsion: Infiltration ihrer Wand mit übereinstimmend großen, kugelige Fettröpfchen und Derivate von Blutkörperchen führenden Zellen. Auch auf das Bild der Leprazellen sei hingewiesen.

Besondere Aufmerksamkeit gebührt den in mannigfaltigster Form auftretenden Einschlüssen im Protoplasma dieser Zellen, die zum Teil ihrer Natur nach leicht bestimmbar sind: rote Blutkörperchen in ursprünglicher und in veränderter Form, hämatogenes Pigment, sowie Bakterien und deren Degenerationsprodukte. Ein anderer Teil ist nicht ohne weiteres zu identifizieren. Die Gebilde der letzteren Gruppe haben wohl recht verschiedenartiges Aussehen, doch sind die einzelnen Typen derselben nicht scharf abzugrenzen, vielmehr gehen sie zweifellos ineinander über. Wollen wir sie in eine Reihenfolge ordnen, welche nach unserer Vermutung ihrem Entwicklungsgang entspricht, so wären an erster Stelle blasse, nur schwach lichtbrechende kugelrunde Gebilde zu erwähnen, deren Größe höchstens etwa die Kerne der großen Zellen erreicht, und die sich gleichmäßig zart färben. Viele von ihnen sind dem Protoplasma einfach eingelagert, ohne daß zwischen ihrer Peripherie und dem umsäumenden Protoplasma ein Spaltraum im Sinne der Vakuolenbildung zu erkennen wäre. Eher könnte man sie selbst bei flüchtiger Betrachtung für eine mit Flüssigkeit erfüllte Protoplasmavakuole halten. Sie färben sich bei Hämalaun- und bei Hämatoxylinfärbung ganz licht violett oder häufig auch blaßgrau, manche lassen eine gelbliche Eigenfarbe erkennen. Sie geben die Berlinerblaureaktion in einem zarten eben erkennbaren bläulichen oder grünlichen Farbenton.

Als nächstes Glied der Reihe wären gleich große Gebilde, mit dem gleichen schwachen Lichtbrechungsvermögen und analoger Art der Einlagerung im Protoplasma anzusehen, welche sich mit Hämalaun oder Hämatoxylin beträchtlich dunkler, violett oder stahlgrau färben, insbesondere häufig eine tiefe Konturfärbung aufweisen und blassen Kernen mit nicht erkennbaren Chromatinnetz fast zum Verwechseln ähneln können. Sie geben die Eisenreaktion in beträchtlich satterem Farbenton.

Es treten dann in diesen Bildungen konzentrische Schichtungen auf, namentlich ist oft der Kern der Bildung durch ein abweichendes färberisches Verhalten ausgezeichnet.

(Es sei hier bemerkt, daß das Auftreten der Einschlüsse, besonders was das Verhältnis der Häufigkeit der einzelnen Formen untereinander anbelangt, in den drei Fällen kein ganz gleichmäßiges ist. So enthält Fall I nur wenige von den großen, stark die Eisenreaktion gebenden Kugeln und auch nur vereinzelte konzentrisch geschichtete,

während letztere im Falle III geradezu massenhaft auftreten und sich bei der Ferrocyankaliumreaktion intensiv bläuen.)

Für die Richtigkeit der von uns supponierten Entwicklungsfolge der besprochenen Formationen läßt sich anführen, daß die komplizierter gebauten geschichteten Körper in größeren, also älteren Herden bei ein und demselben Fall viel zahlreicher sind als in den kleinsten.

Was die Genese dieser Inklusionen anlangt, können wir sie zunächst wohl mit Sicherheit auf eine phagocytäre Tätigkeit der großen Zellen zurückführen. Tatsächlich werden vom Protoplasma dieser Zellen, wie der histologische Befund lehrt, einerseits rote Blutkörperchen und kernhaltige kleine Rundzellen, andrerseits Bakterien aufgenommen und allmählich zerstört. Die Residuen der roten Blutkörperchen sind als Schatten und als Pigmentschollen, die zerfallenden Bakterienleiber als mehr oder minder deutlich gefärbte und konturierte, oft in einer Zelle in großer Zahl vorhandene Krümel sichtbar. Es unterliegt wohl keinem ernstlichen Einwand, auch die Eisenreaktion der Konkremente in dem Sinne zu deuten, daß zu ihrem Aufbau Material der inkludierten roten Blutkörperchen verwendet worden sei.[1]) Somit stünde die Bildung der Konkretionen in unserem Falle in einer gewissen Übereinstimmung zu einigen anderen chronisch-entzündlichen Prozessen, bei denen gleichfalls phagocytär verarbeitete rote Blutkörperchen das Material zur Bildung von Zelleinschlüssen abgeben. Wir denken hier an die Hyalinkörperchen in der Schleimhaut des respiratorischen und des Digestionstraktes bei chronischen Katarrhen und Polypenbildungen, und auch an die hyalinen Kugeln des Skleromgewebes.

Eine Frage, die wir auf Grund der Befunde nicht beantworten können, ist die, in welchem Ausmaße auch Bestandteile der verdauten Bakterien und Zerfallsprodukte des Leibes der Freßzellen selbst in die Zusammensetzung der fraglichen Körperchen eingehen. Es sei nur nochmals darauf hingewiesen, daß die Bakterien in den Zellen vielfach in scharfumschriebenen Vakuolen sich befinden, deren Größe ungefähr mit der der kugeligen Inklusionen übereinstimmt.

Schon an Hämalaun- und Hämatoxylinpräparaten erkennt man bei schwacher Vergrößerung Bakterienhaufen an verschiedenen Stellen der Prominenzen, bei Immersionsvergrößerung auch mehr oder minder deutlich die Form der blauen Stäbchen. Der Bemerkung v. Hansemann's: „Zuweilen haften den Zellen Haufen von Bakterien an, die man gelegentlich aber nur ganz ausnahmsweise außerhalb der Plaques findet. Sie liegen niemals vereinzelt im Gewebe, sondern immer nur in solchen Haufen angeordnet. Sie haben die Form kurzer Bazillen und gleichen

---

[1]) Vgl. auch die Befunde Friedreich's: Eisengehalt in geschichteten Körperchen (Corp. amylac.) der Lunge, insbesondere in einem Fall von Stauungslunge, Virch. Arch. Bd. 9 p. 613 u. Bd. 10 p. 201.

den Kolibazillen" entspricht auch das, was wir in unseren Präparaten sehen, insofern, als in unseren drei Fällen die Bakterienhaufen in ihrem Auftreten fast ausschließlich an die Prominenzen gebunden sind. Bei geeigneter Färbung konnten wir aber auch nähere Beziehungen zwischen den Bakterien und den Zellen der Prominenzen feststellen.

Im Falle I, bei welchem zwischen Exitus und Entnahme des Gewebes zur Konservierung die kürzeste Zeit (10 Stunden) verstrichen war, fanden sich die Bakterien weitaus überwiegend intrazellulär und zwar zumeist als kleine Stäbchengruppen in kugelrunden Protoplasmahöhlungen. Daneben waren auch Zellen vorhanden, deren Protoplasma von Stäbchen ganz durchsetzt erschien, eventuell auch so dicht durchsetzt, daß es sich nicht erkennen ließ, ob es sich ursprünglich um vakuoläre Einlagerung gehandelt habe. Bisweilen erreicht die Vermehrung der Stäbchen einen solchen Grad, daß sie die Protoplasmagrenze überschreitend in kleinen Zügen aus der Zelle herausragen und eine Strecke weit zwischen die Nachbarzellen sich vorschieben. Es erscheint berechtigt, dieses Verhalten im Sinne postmortaler Vermehrung auszulegen, insbesondere auch im Zusammenhalt mit den Bildern der beiden anderen Fälle, die aus äußeren Gründen erst beträchtlich später post mortem der Konservierung zugeführt werden konnten, und bei welchen ähnlich, wie es v. HANSEMANN beschreibt, große Bakterienhaufen in ziemlich reichlicher Zahl anscheinend in räumlicher Beziehung zu den großen Zellen zu sehen sind, wenn auch die Art ihrer Zusammengehörigkeit zunächst nicht ohne weiteres erhellt. Doch finden sich auch hier (insbesondere in Fall II) namentlich in den jüngeren Effloreszenzen Bakterien zweifellos intrazellulär und zum Teil wieder in Vakuolen eingelagert.

Die angeführten Verhältnisse genügen wohl, um darüber keinen Zweifel zu lassen, daß die Bakterien in diesen Fällen einen vitalen Befund darstellen, da bei postmortaler Einwanderung in das Gewebe die Bilder der Einschlüsse ins Zellprotoplasma und insbesondere in Vakuolen nicht erklärlich wären. Dazu kommt noch die Beobachtung, daß, während ein Teil der Stäbchen, insbesondere die der Haufen, intensive Färbung annehmen, ein großer Teil der intrazellulär gelagerten nur mehr schlecht färbbar ist und Zerfallserscheinungen darbietet, Veränderungen, die wohl nur durch Einwirkung lebenden Gewebes, namentlich durch den Effekt der Phagocytose zu erklären sind. Auch mit Rücksicht auf diese Befunde läßt sich die Annahme, als könnte es sich um postmortales Eindringen von Bakterien in die Zellen handeln, ausschließen.

Die Bakterien färbten sich in allen drei Fällen intensiv mit Methylenblau. Im Falle I war auch bei Anwendung der GRAM-WEIGERT'schen Methode bei vorsichtiger Differenzierung mit Anilin eine Färbung zu

erzielen und bis zu gewissen Grenzen an vielen Stäbchengruppen eine ZIEHL'sche Färbung bei nicht zu intensiver Methylenblaugegenfärbung. Im Falle II und III ergab die GRAM-WEIGERT'sche Färbung negative Resultate. Dieses verschiedenartige färberische Verhalten könnte zur Vermutung Anlaß geben, daß es sich in den verschiedenen Fällen nicht um identische Bakterienarten handle. Dagegen ist folgendes anzuführen. Es ist bekannt, daß in Schnittpräparaten die GRAM-WEIGERT-sche Färbung variante Ergebnisse liefern kann, die durch die Art der Konservierung bedingt sind. Auf diesen Umstand sind beispielsweise die verschiedenartigen Resultate zurückgeführt worden, welche mittels dieser Färbung an Schnitten von Rhinosklerom bezüglich der Bakterien erzielt wurden.[1]) So glauben wir auch, daß hier der Umstand eine Rolle gespielt haben dürfte, daß die Präparate des Falles I, dessen Bakterien einen gewissen Grad von Färbbarkeit nach der GRAM-WEIGERT'schen Methode aufweisen, sehr lange Zeit in MÜLLER'scher Flüssigkeit (mit Formolzusatz) fixiert worden waren.[2]) Eine Stütze findet diese Auffassung darin, daß mittels der GRAM-WEIGERT'schen Methode die Färbung der Bakterien nur gelang, wenn die Differenzierung mit Anilin besonders vorsichtig, unter mikroskopischer Kontrolle vorgenommen wurde, und daß zweitens bei Differenzierung mit Alkohol statt des Anilins die Bakterien spurlos verschwunden waren, wenn die Kerne noch geringe Färbung zeigten.

Es scheint uns also kein genügend differentes tinktorielles Verhalten zu bestehen, um daraufhin eine Einheitlichkeit der Stäbchen in den drei Fällen anzuzweifeln, um so mehr, als sie ihrem morphologischen Verhalten nach übereinstimmen.

Der Nachweis des vitalen intrazellulären Auftretens der Bakterien in unseren Fällen würde allein für ihre ätiologische Dignität noch nicht beweisend sein. Es ließe sich konstruieren, daß die Bakterien bei schon bestehender Affektion in die großen Zellen aufgenommen worden seien.

Gegen die Annahme eines solchen mehr zufälligen Zusammentreffens spricht, daß sich der Befund in allen bisher bekannten Fällen (in den vier Fällen v. HANSEMANN's, GUTMANN's und MICHAELIS' wie in den drei vorliegenden) wiederholt hat, daß ferner schon an den jüngst affizierten Stellen die Bakterieninklusionen vorhanden sind und zwar gerade

---

[1]) R. PALTAUF, Wiener klin. Wochenschr. 1892.

[2]) Aus dem hiesigen Institute wurde seinerzeit die Beobachtung veröffentlicht, daß sich der Bac. pneumoniae in Gewebsschnitten bei der Anwendung der GRAM-WEIGERT'schen Methode je nach der Dauer der vorangegangenen Chromierung der Objekte der Entfärbung gegenüber verschieden resistent verhält, während bei Anwendung der Alkoholdifferenzierung auch bei stärkster Chromierung rasch Entfärbung eintritt (MILAN SACHS, Zeitschr. f. Heilkunde p. 395 1902).

hier besonders zahlreich, und daß schließlich die Bakterien fast ausschließlich in den Zellhaufen lokalisiert sind.

Wir halten es aus diesen Gründen für sehr wahrscheinlich, daß tatsächlich die beschriebenen Bakterien als die Erreger des Prozesses anzusehen sind, und meinen auch, daß die Annahme einer solchen Ätiologie am besten mit dem eigenartigen histologischen Bilde vereinbar ist, welches, wie wir erwähnten, noch am ehesten Ähnlichkeit mit manchen wohlbekannten durch Bakterien verursachten chronisch-entzündlichen Prozessen besitzt.

Den Versuch einer Artbestimmung der Stäbchen halten wir so lange für aussichtslos, bis ein nächster Fall die Möglichkeit bieten wird, das Kulturverfahren anzuwenden.

Es ist vielleicht mehr als eine einfache Koinzidenz, daß unter den sieben bisher beschriebenen Fällen der Affektion drei sich befanden, bei denen Tuberkulose die zum Tode führende Erkrankung war. Wir meinen damit nicht, daß die Blasenerkrankung selbst eine tuberkulöse wäre. Der histologische wie der bakteriologische Befund geben keinen Anhaltspunkt für eine solche Vorstellung, wenn auch das makroskopische Bild von vornherein durchaus nicht dagegen spricht; wir möchten diesbezüglich sogar die Vermutung aussprechen, daß mehrfach schon Blasenaffektionen dieser Art bei makroskopischer Betrachtung fälschlich als Tuberkulose aufgefaßt worden seien. Namentlich unser Fall II mit sehr vorgeschrittener ulcerierender Tukerkulose des (weiblichen) Genitales neben einem sehr hohen Grad der Entwicklung der eigentümlichen Cystitisform erweckt gleichwohl die Idee, daß vielleicht doch irgendeine Form des Zusammenhanges zwischen den beiden Erkrankungen bestehe, etwa in dem Sinne, daß durch die ulceröse Tuberkulose eine Eintrittspforte oder eine Prädisposition geschaffen würde.

Der Ablauf der ganzen Erkrankung wäre nach dem Gesagten etwa folgendermaßen vorzustellen.

Durch Eindringen der Bakterien vom Blasenkavum her in die Mukosa entwickeln sich multipel auftretende lokale Entzündungsprozesse, welche einerseits zu kleinzelliger Infiltration und Proliferation des Zwischengewebes, andrerseits zur Anhäufung (resp. vermutlich zur chemotropischen Anlockung) phagocytär tätiger und wanderfähiger Elemente führen. Unter dem direkten Einfluß der Noxe kämen nun einerseits die Vergrößerung der Zellen und damit die makroskopische Konfiguration zustande, andrerseits würden sich durch die Beladung der Zellen mit dem phagocytär aufgenommenen Material der Bazillen, roter Blutkörperchen und anderer zelliger Bestandteile die im histologischen Bilde so auffälligen Zelleinschlüsse entwickeln.

Ein allen Fällen gemeinsames Merkmal scheint die Ulceration auf der Höhe auch ganz junger Knoten, wie auch das Auftreten hyperämischer

Höfe um die Effloreszenzen zu bilden. Mindestens in einem Teil der Fälle sind die Höfe auch hämorrhagisch, so daß Ulceration und Hämorrhagie zu den charakteristischen Zügen dieses Entzündungsprozesses gezählt werden können.

Wenn auch von dieser Affektion bisher kein in vivo gesehener Fall beschrieben wurde, so dürfte sie doch auch für die klinische Beobachtung wohl charakterisiert und der Diagnose ohne erhebliche Schwierigkeit zugänglich sein. Wir möchten meinen, daß das cystoskopische Bild mit Rücksicht auf die Multiplizität der Herde, deren beet- und flachschüsselartige Form, die gelblichweiße Färbung der Plaques selbst und deren gerötete Umsäumung genügende Anhaltspunkte für die Erkennung bieten dürfte. Als unterstützendes Moment könnte vielleicht auch der Befund des Sedimentes in Frage kommen, da wir es nicht für ausgeschlossen halten, die großen Zellen samt ihren charakteristischen Einschlüssen darin aufzufinden und bei geeigneter Färbung von gequollenen Blasenepithelien zu unterscheiden (vgl. den klinischen Sedimentbefund im Fall I).

v. Hansemann hat, wie wir erwähnten, für die Affektion den Namen Malakoplakie vorgeschlagen. Wir würden mit Rücksicht auf unsere Auffassung des Prozesses als entzündlichen es für geeignet halten, diesem Umstand bei seiner Benennung Rechnung zu tragen und die Affektion etwa als „Cystitis en plaques" zu bezeichnen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VII.

Fig. a. (Fall II.) Harnblase, Musealpräparat, nach Kayserling konserviert. Etwa $^5/_6$ der natürlichen Größe.

Fig. b. (Fall II.) Randpartie eines kleinen Knötchens, entsprechend dem durch die Klammer abgegrenzten Teil der Textfigur 2 auf p. 138. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 650.

Fig. c. (Fall I.) Aus einem größeren Knoten; die dunkle Färbung einzelner Zellen ist durch ihren Bakteriengehalt bedingt. Borax-Methylenblau-Färbung. Vergrößerung 60.

Fig. d. (Fall II.) Große Zellen mit Einschlüssen im Lumen einer kleinen Vene. Das Protoplasma der mit einem Stern bezeichneten enthält eine Vakuole, ein Blutkörperchen und eine zweite Zelle. Färbung nach van Gieson. Vergrößerung 650.

Fig. e. Große Zellen mit Einschlüssen aus den Prominenzen. Vergrößerung 650. 1 (II), 2 (I), 4 (II): Inklusionen hämatogener Herkunft. 3 (II): Tropfige, violett und gelblich gefärbte Einschlüsse. Hämalaun-Eosin. 5 (II): Zahlreiche blaß violett gefärbte tröpfchenähnliche Einschlüsse. Hämalaun-Eosin. 6, 7 (II): Größere, geschichtete Einschlüsse, einer davon zertrümmert. Hämalaun-Eosin. 8, 9 (III): Kleinere und größere und geschichtete Einschlüsse mit Eisenreaktion (Berliner Blau). Lithionkarmin-Ferrocyankalium-HCl. 10, 11, 12 (I): Bakterien in Protoplasmavakuolen. Lithionkarmin-Gram-Weigert, schwach mit Anilin differenziert. 13, 14, 15, 16 (II): Unveränderte und degenerierte Bakterien intrazellulär. Boraxmethylenblau.

V.

Die v. Kupffer'schen Sternzellen der Säugetierleber und ihre Darstellung.

Von

Dr. Ernst Cohn,
Königsberg i. Pr.

Aus dem kgl. hygienischen Institut zu Königsberg i. Pr.
(Direktor: Prof. Dr. R. PFEIFFER).

Im Jahre 1876 veröffentlichte Professor v. KUPFFER-München die erste Mitteilung[1]) über neue von ihm entdeckte Gewebselemente in der Säugetierleber, die durch eine besondere, gleichfalls von ihm angegebene Methode zur Darstellung gebracht werden konnten.

Behandelte er nämlich dünne Schnitte einer frischen Leber mit stark verdünnter Goldchloridlösung, so erzielte er eine intensiv rote Färbung der Schnitte, in welchen die Leberläppchen von dunkelschwarzen Sternen in vollkommen regelmäßiger Weise durchsetzt erschienen.

Über die Natur der letzteren ins Klare zu kommen, war infolge der in damaliger Zeit noch nicht bis zur jetzigen Vollkommenheit ausgebildeten Methoden sehr schwierig, da es mit ihnen nicht gelang, Dünnschnitte in modernem Sinne herzustellen; jedenfalls aber erkannte v. KUPFFER schon damals, daß diese sternförmigen Zellen gewisse Beziehungen zu den Pfortaderkapillaren hätten, sie mit Ausläufern umfaßten, und rechnete daher diese Sternzellen zu den perivaskulären- oder Adventitialzellen.

Die Dauer der v. KUPFFER'schen Färbung — Abspülen der Schnitte in 0,6 prozentiger Kochsalzlösung, oder besser in 0,05 prozentiger Chromsäurelösung, Übertragen in eine stark verdünnte Goldchloridlösung —

---

1) Arch. f. mikr. Anatomie Bd. XII p. 353 1876.

betrug 48 Stunden und mehr, war also recht umständlich und zudem nicht immer von Erfolg gekrönt.

Eine Modifikation seiner Methode, deren Zweck eine Verstärkung der Tinktion der Sternzellen war, wurde alsdann von ROTHE[1]) angegeben. Genannter Autor untersuchte Gefriermikrotomschnitte, die er nach 48 stündiger Färbung mit Goldchloridlösung — 1 Teil Goldchlorid, 1 Teil Salzsäure auf 10000 Teile destillierten Wassers — mit 0,1 bis 0,2 prozentigen Lösungen von Salzsäure, Essigsäure, besonders aber Ameisensäure nachbehandelte.

Doch war auch diese Methode ebenso wie die ursprüngliche v. KUPFFER-sche nicht immer zuverlässig; zwar wurde in Fällen, in denen sie gelang, die dunkle Färbung der Sternzellen erheblich verstärkt, sehr oft aber versagte sie auch wieder vollkommen.

Natürlich erweckten diese von v. KUPFFER entdeckten Gewebselemente das lebhafte Interesse einer Reihe von Autoren, welche die Eigenschaften der Sternzellen zu erforschen, ihr Verhältnis zu den bekannten Gewebeelementen der Leber zu ergründen und neue Darstellungsmethoden zu finden suchten. Auf diese Punkte gehe ich weiter unten näher ein, hier sei nur erwähnt, daß alle Forscher zunächst dieselben oder ähnliche Vorstellungen von der Lage der v. KUPFFER'schen Zellen zu den Pfortaderkapillaren hatten, wie der Entdecker. ASCH[2]) hielt sie für perivaskuläre Elemente, ebenso BERKLEY[3]), desgleichen DISSE[4]), der eine Scheide zwischen Kapillarrohr und Leberzellbalken annahm, welche den von den Lymphgefäßen aus injizierbaren perivaskulären Raum begrenzte und aus einem Fibrillennetze bestände. An der Außenfläche dieser Scheide nun sollten die Sternzellen liegen und so gewissermaßen fixe Bindegewebszellen des Stroma der Leberläppchen sein; als Zellen des Bindegewebes bezeichnet sie auch BIONDI.[5])

In neuerer Zeit indessen hat v. KUPFFER seine ursprüngliche Ansicht über die Lage der Sternzellen vollkommen verlassen. „Nach wiederhohlter Prüfung[6]) von Schnitten, deren Dicke den Durchmesser der Leberkapillaren nicht überstieg," fand er nun, „daß die Sternzellen integrierende Bestandteile der Kapillarwand sind, die mit ihrem

---

[1]) ROTHE, Über die Sternzellen der Leber, I.-D., München 1882.

[2]) ASCH, Über die Ablagerung von Fett und Pigment in den Sternzellen der Leber, I.-D., Bonn 1884.

[3]) BERKLEY, Studies in the histology of the liver. III. The perivascular cells of the rabbits liver, Anat. Anz. Bd. 8 p. 769 1893.

[4]) DISSE, Über die Lymphbahnen der Säugetierleber, Arch. f. mikrosk. Anatomie Bd. 36 p. 203.

[5]) BIONDI, Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen infolge von Hämatolyse, Ziegler's Beitr. z. path. Anat. Bd. 18 1895.

[6]) v. KUPFFER, Über die sog. Sternzellen der Säugetierleber, Archiv f. mikrosk. Anatomie Bd. 54.

zentralen, den meist sphärischen Kern enthaltenden Teile gegen die Lichtung gewölbt hervortreten."

Zu diesem Resultate gelangte v. Kupffer auf Grund von Untersuchungen, bei welchen es ihm gelang, die Kapillarwand zum Klaffen zu bringen; und zwar wurde dies von ihm dadurch erreicht, daß er zunächst eine ganz schwache Chromsäurelösung injizierte und die Gefäße nach erfolgter Injektion unterband, so daß die Kapillaren 1—2 Stunden lang gefüllt blieben. Hierauf wurden Doppelmesserschnitte angefertigt, die, falls sie bei schwacher Vergrößerung ein deutliches Klaffen der Kapillaren erkennen ließen, in die Goldlösung, dann in destilliertes Wasser gebracht, alsdann entwässert, gehärtet, eingebettet und in Serienschnitte zerlegt wurden. Bei diesen Untersuchungen bediente sich v. Kupffer einer etwas anders als die ursprüngliche, eingangs erwähnte zusammengesetzten Goldchloridlösung. Gebracht wurde er hierauf durch die Mitteilungen Zsigmondy's [1]): „Man erhält wässerige Goldlösungen, wenn man sehr verdünnte Goldchloridlösung schwach alkalisch macht und mit Formaldehyd behandelt. Konzentriert man die Flüssigkeiten im Dialysator, so bleibt das Gold gelöst, und die Lösung kann auf diese Weise von den darin enthaltenen Salzen teilweise befreit werden..... Bei sehr weitgehender Konzentration schlägt sich das Gold als schwarzes Pulver auf der Membran nieder."

v. Kupffer verwandte nun, entsprechend den Zsigmondy'schen Angaben, nach welchen die sonst unverständliche Rotfärbung der Leberschnitte bei seiner und Rothe's oben angeführten Färbung auf die Wirkung von kolloidalem Golde, die körnige Schwarzfärbung der Sternzellen aber auf Ausscheidung des in Lösung befindlichen kolloidalen Goldes infolge Konzentration durch die Sternzellen in Form feinsten Goldpulvers zurzckzuführen waren, bei der Herstellung der Goldchloridlösung statt des Salzsäurezusatzes Formol. Die Färbung begann mit einer Übertragung der Doppelmesserschnitte auf 10 Minuten in eine sehr schwache Chromsäurelösung und danach, wie oben geschildert, in Goldchloridlösung. Nach 36 Stunden war bereits eine Färbung am Rande der Schnitte aufgetreten; sie waren mit rötlicher bis dunkelvioletter Grundfarbe, die Sternzellen tiefschwarz gefärbt, „dicht [2]) von Goldkörnchen erfüllt, die Kerne frei von körniger Einlagerung". „Der zentrale den Kern umschließende Teil des Zellkörpers (der Sternzellen) springt in die kapillare Lichtung hinein vor, die Basis der Zelle fällt mit dem Kontur der Gefäßwand zusammen." Ebenso wie die Sternzellen tingierten sich auch deren Ausläufer, die sich netzartig verzweigten, mit deutlich sichtbarer Körnung. Außer diesem Netzwerke beobachtete

[1]) Zsigmondy, Über lösliches Gold, Zeitschr. f. Elektrochemie IV. Jahrg. Nr. 23 p. 546 1897/98.

[2]) v. Kupffer, l. c.

v. Kupffer bei seiner Goldchloridmethode noch ein zweites, das er unter der Bezeichnung „Gitterfasern" zusammenfaßt. Letztere haben mit den Sternzellen nichts zu tun, färben sich auch nie gleichzeitig mit denselben; es schließt vielmehr stets die Färbung der einen die der anderen aus. Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Netzen besteht darin, daß die „Gitterfasern" stets gleichmäßig — sei es rot, violett, oder dunkelbraunviolett — gefärbt sind; die Fortsätze der Sternzellen dagegen weisen stets die oben erwähnte Körnung auf. Nach Stöhr[1]) handelt es sich bei den „Gitterfasern" um feine Fortsätze des interlobulären Bindegewebes, welche in das Innere der Läppchen eindringen und hier ein intralobuläres Bindegewebe bilden; v. Kupffer rechnet die „Gitterfasern" zum adventitiellen Gewebe der Pfortaderkapillaren und glaubt, daß ihr Netzwerk wahrscheinlich durch eine dünne Lamelle geschlossen ist. Nach seiner Ansicht setzt sich die Wand der Pfortaderkapillaren zusammen aus 1. dem die Sternzellen und ihr protoplasmatisches Netzwerk führenden Innenrohr, 2. einer adventitiellen Lage. Bezüglich des Endothels der Pfortaderkapillaren stellte er als Endergebnis seiner Untersuchungen fest, daß dieses ein Syncytium wäre und ihm die Sternzellen angehörten, deren in den Goldpräparaten hervortretende Sternformen durch die Anordnung des Protoplasmas um die Endothelkerne bedingt sei.[2]) Erwähnt sei hier die gleichzeitig mit der v. Kupffer'schen Arbeit mitgeteilte gegenteilige Ansicht von Browicz.[3]) Letzterer stellte zwar übereinstimmend mit v. Kupffer fest, daß sich besondere Zellformen innerhalb des Kapillarlumens fänden, oft Fortsätze hätten und auch die unten gleich zu erwähnende Fähigkeit der Phagocytose besäßen, hält sie aber nicht für in den Endothelverband hineingehörig. Er untersuchte menschliche Lebern nach Formalinhärtung in Gefrierschnitten ohne vorherige Injektion, fand die Zellen oft einzeln abgelöst und konnte die Kapillarwand distinkt nach außen von den Sternzellen nachweisen.

Waren die anatomischen Verhältnisse der Sternzellen in der geschilderten Weise von v. Kupffer klargestellt worden, so forderte doch ein von demselben Autor gemachter interessanter Befund zu weiteren Untersuchungen heraus. v. Kupffer fand nämlich in den Sternzellen Zelleinschlüsse, die er mit Sicherheit als Erythrocyten zu erkennen vermochte; sie waren hellrötlich gefärbt, bald größer, bald kleiner als der eigentliche Zellkern und fanden sich in der Mehrzahl der Sternzellen. Indessen entdeckten andere Forscher außer den Erythrocyten noch andere Zelleinschlüsse. Asch (l. c.) fand nämlich bei Siderosis hepatis

---

[1]) Stöhr, Lehrbuch der Histologie und mikr. Anatomie des Menschen p. 233.

[2]) v. Kupffer, l. c.

[3]) Browicz, Über intravaskuläre Zellen in den Blutkapillaren der Leberacini, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 55 p. 420 1900.

infolge von perniciöser Anämie das körnige Eisenpigment durchweg sowohl in den Leber- als in den Sternzellen, wo es sich bis in die Ausläufer hinein fortsetzte. Auf Behandlung mit Ferrocyankalium und Salzsäure traten in den Schnitten durch die Intensität ihrer grünblauen Färbung die Sternzellen besonders scharf hervor. Ebenso konnte BIONDI (l. c.) bei experimentell erzeugter schwerer Anämie eine Ablagerung des Eisens in den Sternzellen feststellen, desgleich LINDEMANN.[1]) HEINZ [2]) fand in der Leber von Kaninchen, welche mit Phenylhydrazin vergiftet worden waren, die dabei zu Grunde gehenden roten Blutkörperchen von den v. KUPFFER'schen Sternzellen aufgenommen. LÖWIT fand Einschlüsse [3]) von dunklem Pigment, Hämoglobinpartikeln und Gallenfarbstoff in den v. KUPFFER'schen Zellen.

Bezüglich der Erythrocyten stand es ohne weiteres fest, daß sie auf phagocytärem Wege in die Sternzellen gelangt waren; es fragte sich noch, ob letztere auch feinverteilte, in die Blutbahn gebrachte Fremdkörper aufzunehmen imstande wären. Die Beantwortung dieser Frage führte zugleich zu neuen Darstellungsmethoden der Sternzellen.

So gelang es ASCH (l. c.) nach Zinnober- und Karmininjektionen (in fein verteiltem Zustande) in die Jugularvenen von Kaninchen, eine isolierte Färbung der Sternzellen, welche sich vollkommen mit dem Farbstoff imprägnierten, zu erzielen.

Nähere Angaben über die Zeit post injectionem, nach der die Tötung der Tiere erfolgte, fehlen.

PONFICK [4]), welcher in seiner erschöpfenden Art die Schicksale von ins Gefäßsystem injiziertem Zinnober verfolgt hat, stellte fest, daß letzterer sich in den Organen nicht frei vorfindet, sondern seine Ablagerung stets an Zellen geknüpft ist. Letztere liegen nach seinen Angaben „überall außerhalb der Gefäße und zwar in einem Gewebe, desse lymphoide Natur in der Milz und im Knochenmark sicher, in der Leber sehr wahrscheinlich ist". Diese Zellen beschreibt er bei der Schilderung seiner Befunde in dem letztgenannten Organ als „rundlich oder rundlich-oval, mitunter finden sich auch eigentümlich verzweigte oder langausgezogene Formen". Wahrscheinlich handelt es sich hier wohl um die v. KUPFFER'schen Sternzellen, obwohl freilich PONFICK's Angaben bezüglich ihrer Lage zu den Gefäßen den v. KUPFFER'schen widersprechen.

---

[1]) LINDEMANN, Beiträge zur Hämosiderinreaktion der Leber, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie Bd. VIII Nr. 12 1897.

[2]) HEINZ, Über Phagocytose der Lebergefäßendothelien, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 58 p. 576 1901.

[3]) LÖWIT, Beiträge zur Lehre vom Ikterus, Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat. Bd. IV p. 225.

[4]) PONFICK, Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus, Virch. Arch. Bd. 48 1869.

Im Gegensatz zu PONFICK fanden HOFFMANN und LANGERHANS [1]) den Zinnober intrakapillar, häufig in Form „reiner Pigmentemboli, die aus zusammengeballtem Farbstoff mit angelagerten Zellen oder Gerinnseln bestehen". Nach diesen beiden Forschern ist die Aufnahme des Farbstoffes durch die Zellen sehr beschränkt. In Betracht kommen bei der Leber die großen und die kleineren weißen Blutkörperchen und vor allem die spindelförmigen Zellen des portalen Bindegewebes. Der Sternzellen geschieht hier also keine Erwähnung.

RÜTIMEYER [2]) injizierte neben Zinnober und Karmin auch Milch. Er konstatierte eine extravaskuläre Ansammlung des Injektionsmaterials und zwar hauptsächlich in perivaskulären Räumen, „spärlich in Bindegewebskörperchen (Sternzellen)".

Auch v. KUPFFER (l. c.) selbst hat auf diesem Wege seine Zellen darzustellen versucht. Mit Zinnoberinjektionen erhielt er unreine Bilder infolge klumpiger Anhäufung des Injektionsmaterials. Einspritzungen von chinesischer Tusche (in fein verriebenem Zustande aufgeschwemmt) lieferten bessere, zum Teil sehr schöne Resultate. Die Injektion erfolgte in die Jugularis von Kaninchen. Die Tiere wurden 24 bzw. 4 Stunden nach erfolgter Injektion getötet. In jedem Falle waren die Resultate außerordentlich zufriedenstellend. Es zeigte sich, daß die größte Menge der Tusche von der Leber fixiert worden war. Die Leberzellen selbst waren vollkommen frei von ihr, desgleichen die stärkeren Gefäße. Dagegen fand sie sich reichlich in der Wand der Kapillaren um die Endothelkerne herum angesammelt. Die Bilder der Sternzellen waren sehr ähnlich denjenigen, welche v. KUPFFER von der Goldchloridmethode erhalten hatte.

Endlich will ich auch noch DOGIEL's [3]) Erwähnung tun, dem die Darstellung der Sternzellen sehr schön gelang, wenn er Lebern (vom Hunde) mit Karmin oder Berlinerblau injizierte und mit der GOLGI-Methode nachbehandelte.

Gelegentlich anderer Untersuchungen, welche ich im hiesigen hygienischen Universitätsinstitut ausführte und welche die Wirksamkeit des Argentum colloidale CREDÉ bei Infektionen [4]) prüfen sollten, gelang es mir nun, vermittels des CREDÉ'schen Silbers, das bekanntlich die

---

[1]) HOFFMANN und LANGERHANS, Über den Verbleib des in die Zirkulation eingeführten Zinnobers, Virch. Arch. Bd. 48 p. 303.

[2]) RÜTIMEYER, Über den Durchtritt suspendierter Partikel aus dem Blute ins Lymphgefäßsystem, Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmakologie Bd. XIV p. 393 1881.

[3]) DOGIEL, Eine geringe Abänderung der GOLGI'schen Methode, Anat. Anz. Bd. 10 p. 555 1895.

[4]) ERNST COHN, Über den antiseptischen Wert des Argentum colloidale CREDÉ und seine Wirkung bei Infektion, I.-D., Königsberg 1902. Centralbl. f. Bakteriol. Bd. XXXII p. 732 ff. u. 804 ff. 1902.

Eigenschaft besitzt, sich in Wasser mit tief schwarzgrün-brauner Farbe zu lösen, in ganz analoger Weise wie bei den eben geschilderten Versuchen die v. Kupffer'schen Zellen isoliert zur Darstellung zu bringen.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle auf meine diesbezüglichen Versuche näher einzugehen. Um mir über den Verbleib des löslichen Silbers nach seiner Einführung in den Organismus Klarheit zu verschaffen, injizierte ich zunächst einem 2110 g wiegenden männlichen Kaninchen 1,0 Argentum colloidale in 5 ccm destillierten Wassers gelöst in die Randvene eines Ohres und tötete das Tier nach 1 Stunde durch Verbluten.

Bei der sofort vorgenommenen Sektion zeigten sich Milz und retroperitoneale Lymphdrüsen dunkelgrün bzw. -grauschwarz verfärbt und angeschwollen. Die Nieren hatten ihre normale, braunrote Farbe behalten und zeigten nur auf dem Durchschnitte in der Rindenschicht eine ganz leichte grauschwärzliche Verfärbung. Letztere ließ sich auch an den Lungen feststellen.

Die Leber hatte dunkelschwarze Farbe mit einem Stich ins Grünliche, schien etwas vergrößert zu sein und hatte harte, brüchige Konsistenz. Auf der Schnittfläche trat die acinöse Zeichnung sehr schön hervor.

Das Silber war also augenscheinlich schon innerhalb einer Stunde in den meisten Organen niedergeschlagen. Zur mikroskopischen Untersuchung bettete ich die genannten Organe in Celloidin und Paraffin ein. Die Färbung der Schnitte erfolgte nach der bekannten Methode mit Hämatoxylin-Eosin.

In den Nieren fanden sich schwarze Körnchen in den Glomeruli und vereinzelten Epithelien der geraden Harnkanälchen. Um diesen körnigen Niederschlag mit dem eingeführten Silber zu identifizieren, wurde eine 1 prozentige Lösung von Cyankali zugesetzt, worauf derselbe nach Verlauf einer halben Stunde verschwand.

In gleicher Weise wurde der Silbernachweis in den übrigen Organen geführt. In der Lunge fanden sich die Silberkörnchen in dem interalveolären Bindegewebe, in der Milz zeigten sie sich in ziemlich großer Anzahl diffus in der Pulpa verteilt; auch in dem Lumen einiger größerer Gefäße fand ich sie.

In den Lymphdrüsen zeigten sich sehr zahlreiche Körnchen in den Lymphsinus rings um die Follikel herum und zwischen den Marksträngen.

Den interessantesten Befund bot aber die Leber dar. Man sieht die blaßrötlichblauen Leberläppchen von zahlreichen schön sternförmig verästelten Zellen, die vollkommen mit schwarzen Pigmentkörnchen erfüllt sind, durchsetzt. Trotz genauester Nachforschung lassen sich indessen an diesen Gebilden Zellgrenzen nicht erkennen, sie präsentieren sich vielmehr als Anhäufungen von schwarzkörnig pigmentiertem Protoplasma um die mattgrau durchschimmernden Kerne. Diese Anhäufungen, die

mehr oder weniger bald dreieckige, bald platte, bald platt-ovale Formen erkennen lassen, verlieren sich nach verschiedenen Seiten hin in lange ebenso schwarzkörnig pigmentierte Fortsätze, welche bisweilen noch geteilt, bzw. verzweigt sind. Hin und her erblickt man in dem körnigen Plasma rötlichgelbe Einschlüsse. Bei genauer Betrachtung zeigte sich nun, daß diese sternförmigen Gebilde nicht regellos das Lebergewebe durchsetzten, sondern konstant, zwischen den einzelnen Leberzellbalken gelegen, den Pfortaderkapillarräumen folgten, wobei sie die Wand derselben gegen die Leberzellen hin mit ihren Fortsätzen säumten. Die Fortsätze ragten zum Teil zwischen die Leberzellen hinein. Das den Kern einschließende Protoplasma wölbte sich meist hügelartig in das bald längs-, bald quergetroffene Kapillarlumen vor. In anderer als der geschilderten Lage habe ich die sternförmigen Gebilde auch bei den weiter unten angeführten Versuchen niemals gesehen. Es handelte sich also offenbar hier um die seiner Zeit von v. Kupffer entdeckten Sternzellen der Säugetierleber, die oben ausführlich geschilderten Einzelheiten bezüglich ihrer Gestalt und Lage stimmten mit den von v. Kupffer genannten charakteristischen Merkmalen derselben genau überein.

Ich will noch erwähnen, daß das körnige Pigment auf Zusatz einer $^1/_2$ prozentigen Cyankalilösung nach Verlauf einer halben Stunde verschwand, also aus dem löslichen, von den Sternzellen in Pulverform ausgefällten Silber bestand.

Es sei ferner ausdrücklich hervorgehoben, daß diese vitale Färbung lediglich die Sternzellen allein betraf, während sämtliche anderen Gewebselemente der Leber sich in den Farben der angewandten Färbemethode gefärbt hatten und nicht die Spur von Silberniederschlägen zeigten, welche sich ganz ausschließlich auf die Sternzellen beschränkten.

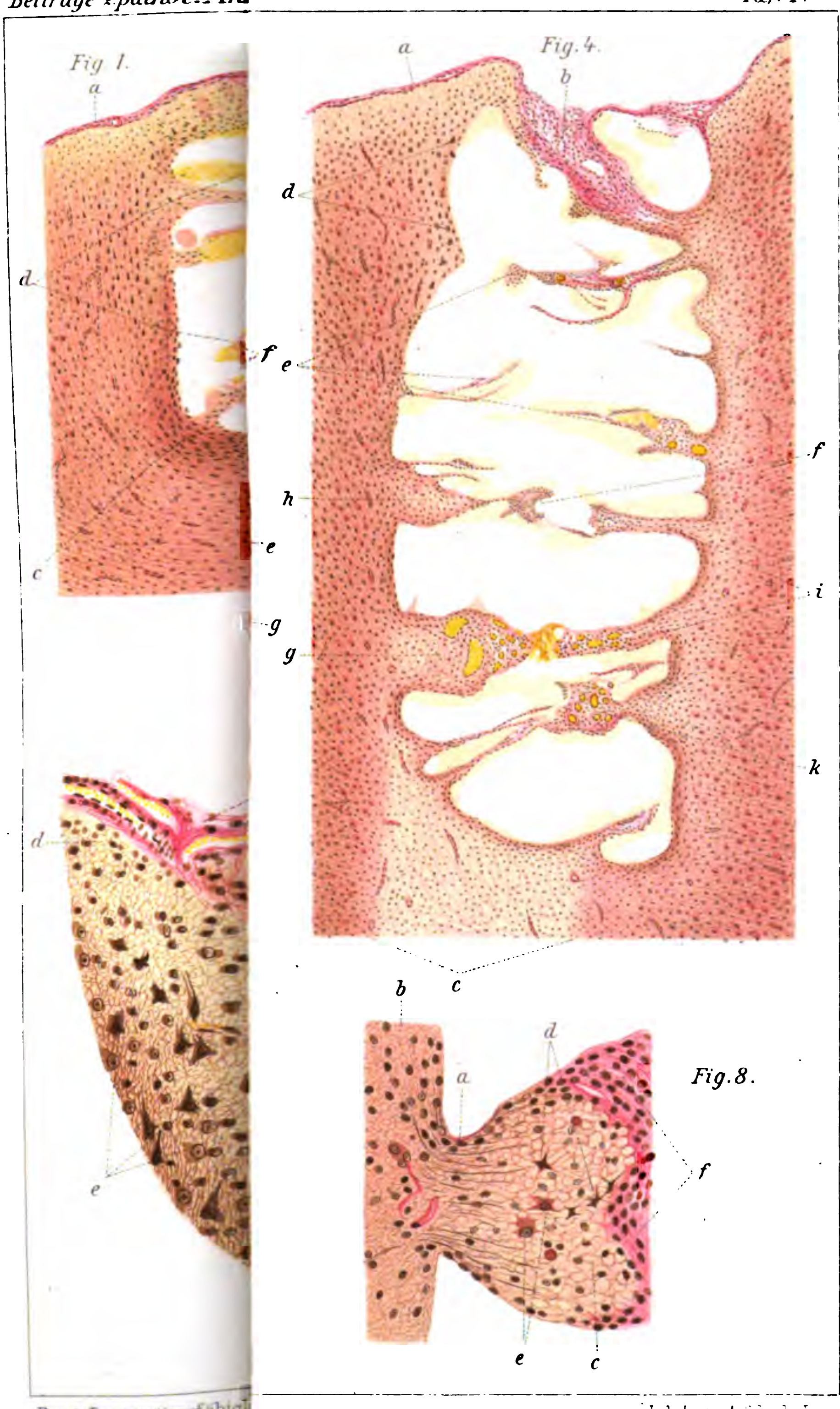
Einem zweiten Tier von 2020 g Gewicht injizierte ich die gleiche Menge des löslichen Silbers in die Jugularis, tötete das Tier jedoch schon nach 5 Minuten. Bei der sofort vorgenommenen Sektion fand ich genau denselben Organbefund, wie ich ihn soeben ausführlich geschildert habe. Dasselbe gilt von dem mikroskopischen Bilde. Die Sternzellen waren auch hier in der Leber isoliert zur Darstellung gekommen und von dem ausgeschiedenen Silber dunkelschwarz imprägniert und zeigten besonders schöne, lange Fortsätze.

Ein drittes und viertes Tier — beide annähernd 2300 g wiegend — erhielten Injektionen von je 1,0 Argentum colloidale Credé in die Randvene eines Ohres. Beide Tiere wurden schon 3 Minuten post injectionem getötet. Der Leberbefund von ihnen stimmte in allen Punkten mit den oben ausführlich geschilderten Bildern überein.

Wie ersichtlich, ist diese von mir gefundene vitale Darstellung der v. Kupffer'schen Sternzellen mit Hilfe des Argentum colloidale Credé außerordentlich einfach — die Injektion in die Ohrvene des Kaninchens bietet keinerlei technische Schwierigkeit — und auch sehr schnell wirk-

sam — ich erhielt auch bei später angestellten, des öfteren wiederholten Versuchen bereits nach 3 Minuten schön distinkte Darstellungen der Sternzellen —; zudem hat die Methode mich nie im Stiche gelassen.

Herr Geheimrat v. Kupffer selbst äußerte sich über Präparate, die ich nach meiner Methode hergestellt und ihm seinerzeit übersandt hatte, in einem freundlichen Schreiben: ... „Die silberhaltigen Elemente sind ohne Zweifel Sternzellen. Sie sehen so aus wie nach Tusche-Injektionen, nur kommt dabei die Imprägnation viel später. Ihr Verfahren verdient also den Vorzug, auch vor dem durch Zinnober-Injektion. Die freien Ausläufer sind an Ihrem Präparate länger, als ich sie sonst gesehen habe ... Jedenfalls ist Ihre so prompt wirkende Methode sehr schätzenswert."



Borst, Regenerationsfähigk
W. Freytag gez.

Lith Anst v A Giltsch Jena

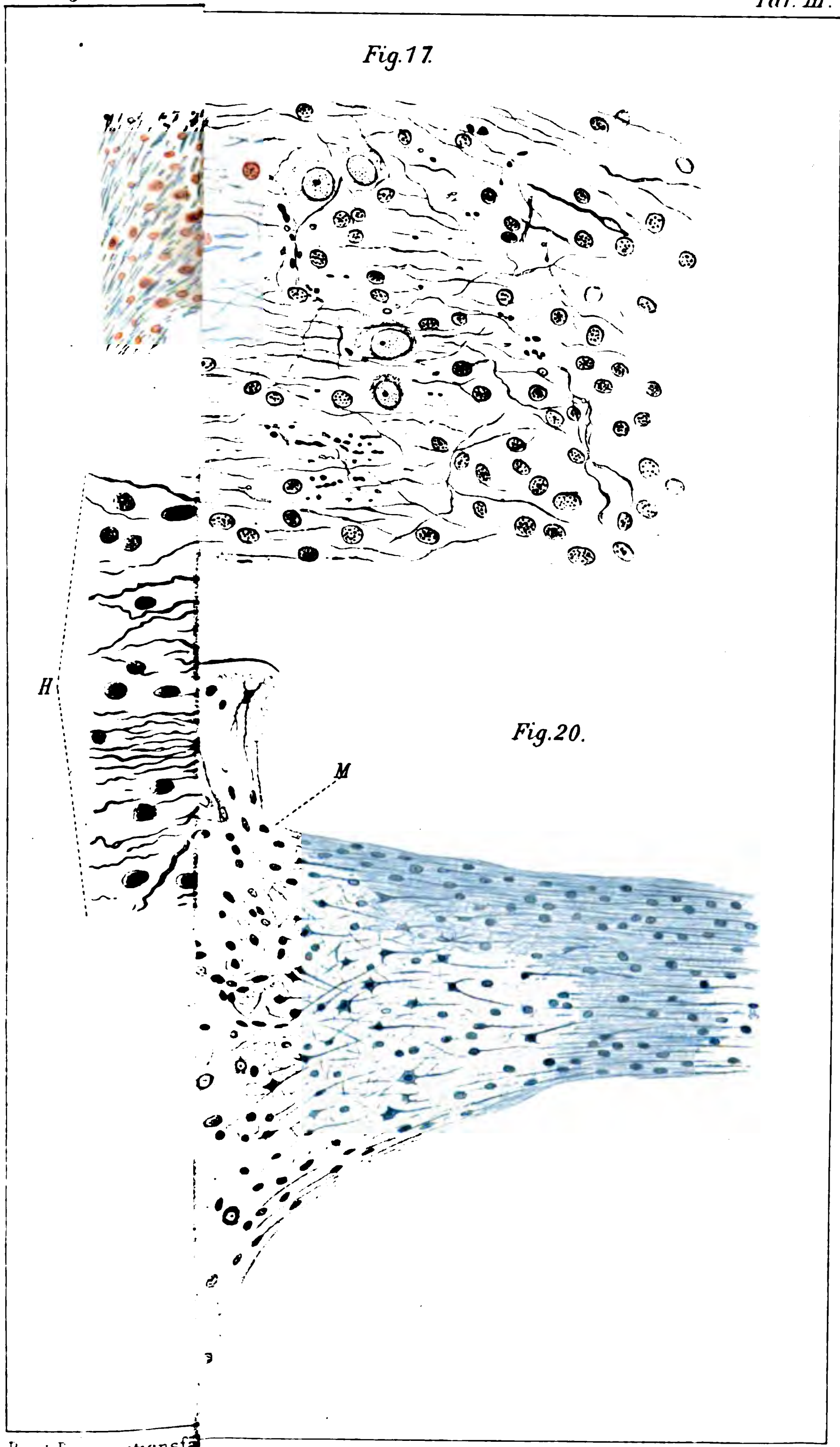

Fig. 17.
H
M
Fig. 20.

Fig. 22. a. b. c. d.

e. g. h. i.

k.

p

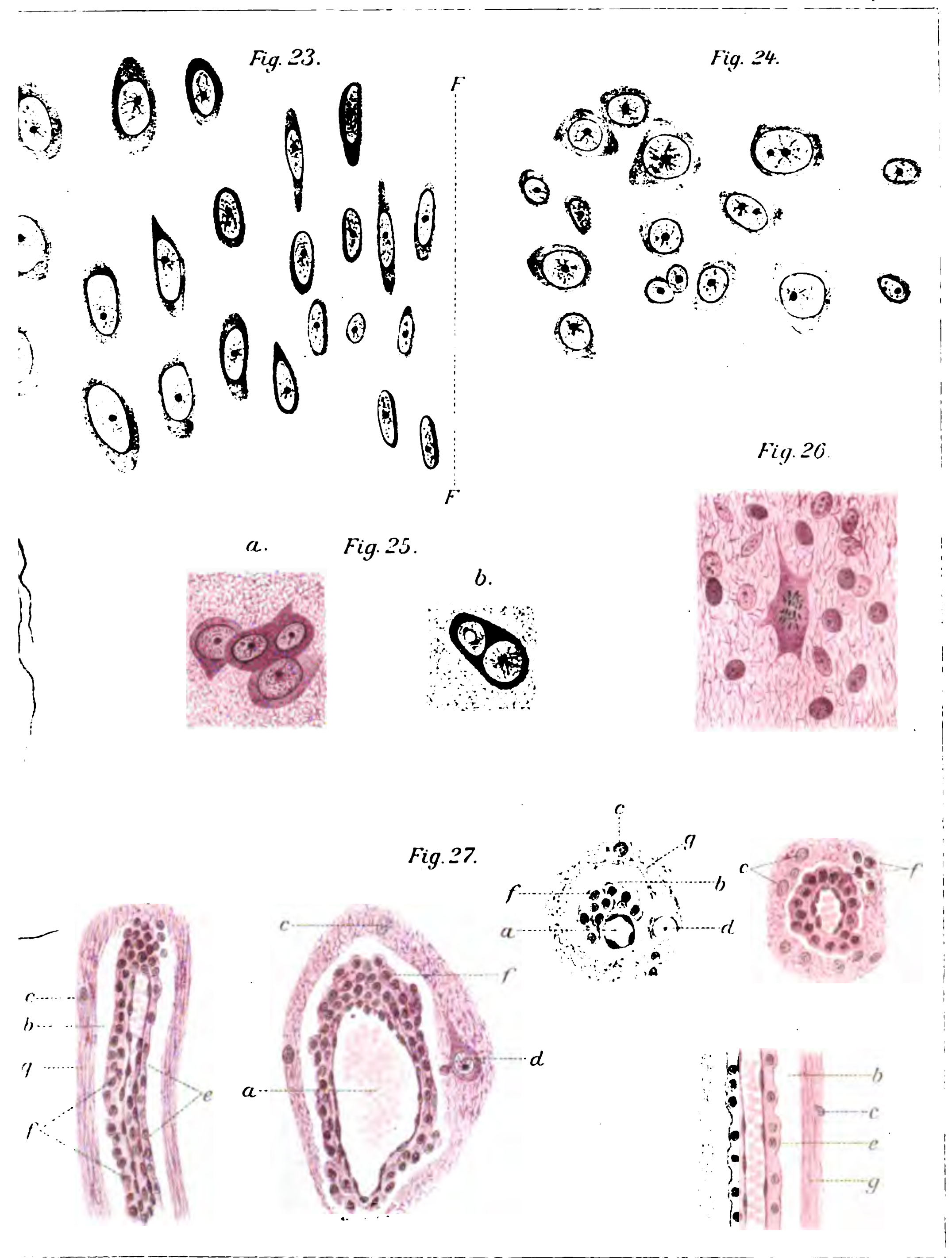
f. l. n.

m. q.

o.

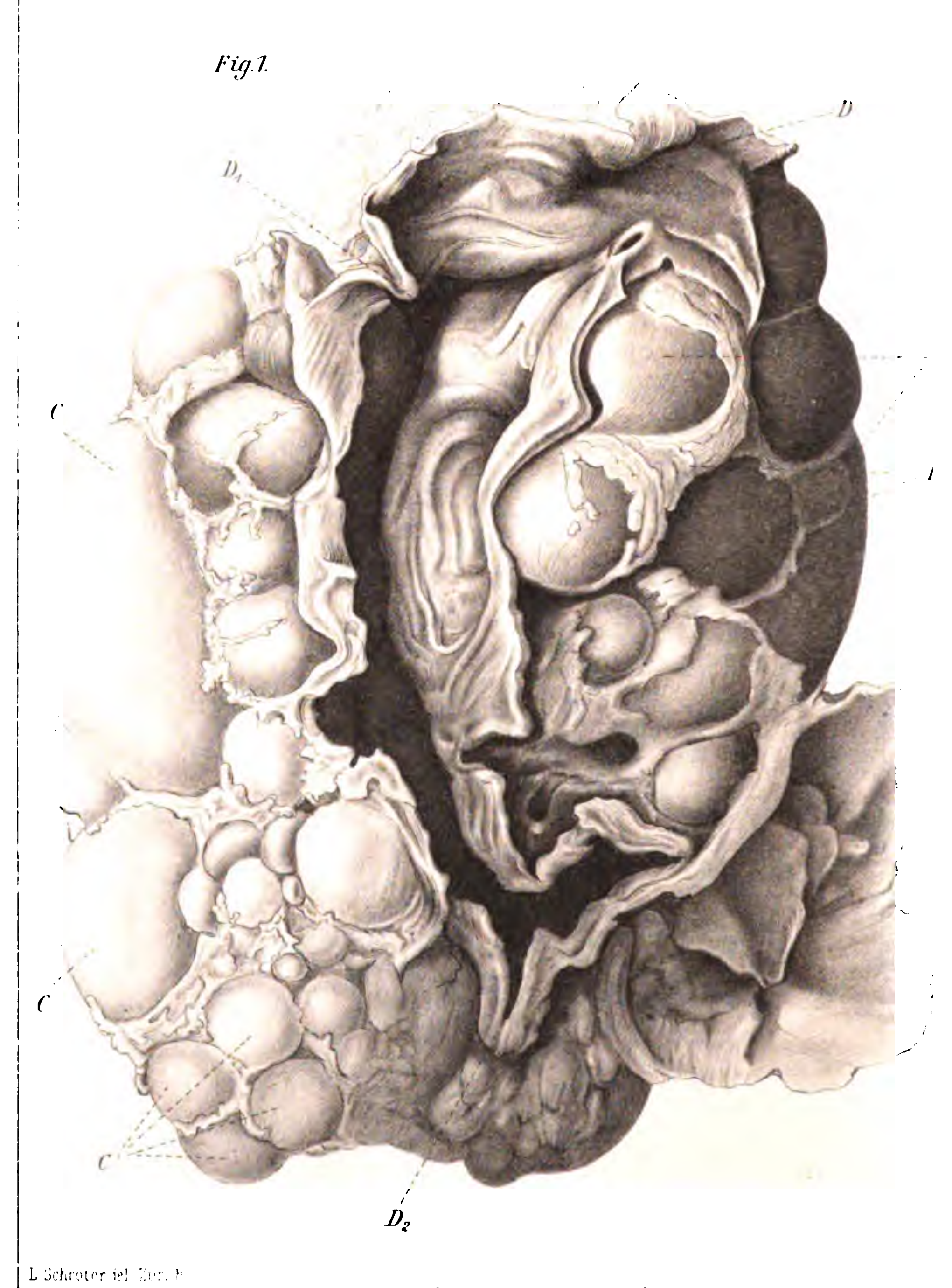
Borst. Regenerationsfähigkeit des Gehirns.
W. Freytag gez.

Verl. v. Gusta



Fischer, Jena.

Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena.

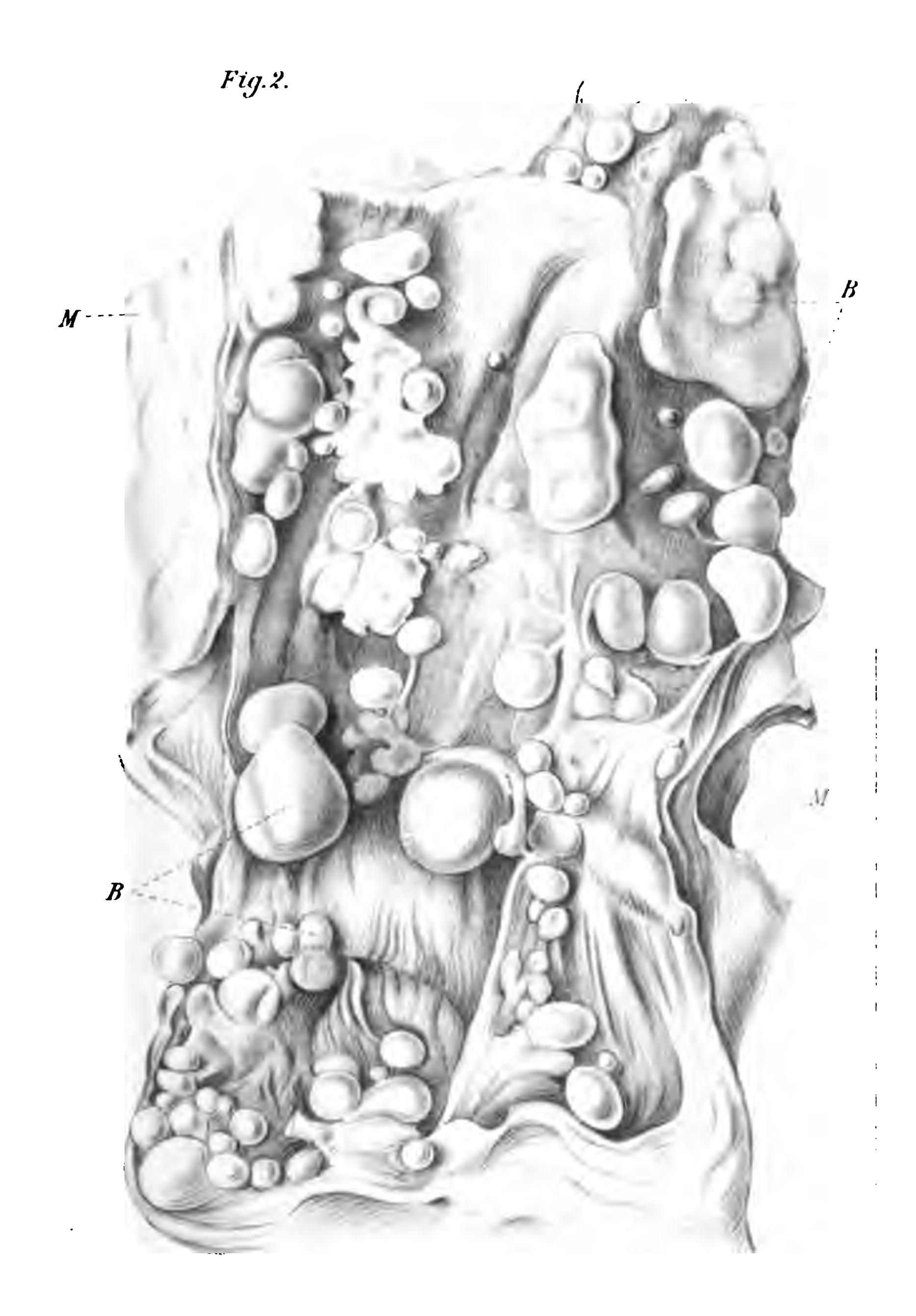


L. Schroter del.

Nager, Lymphangioendothelioma cysticum abdominis.

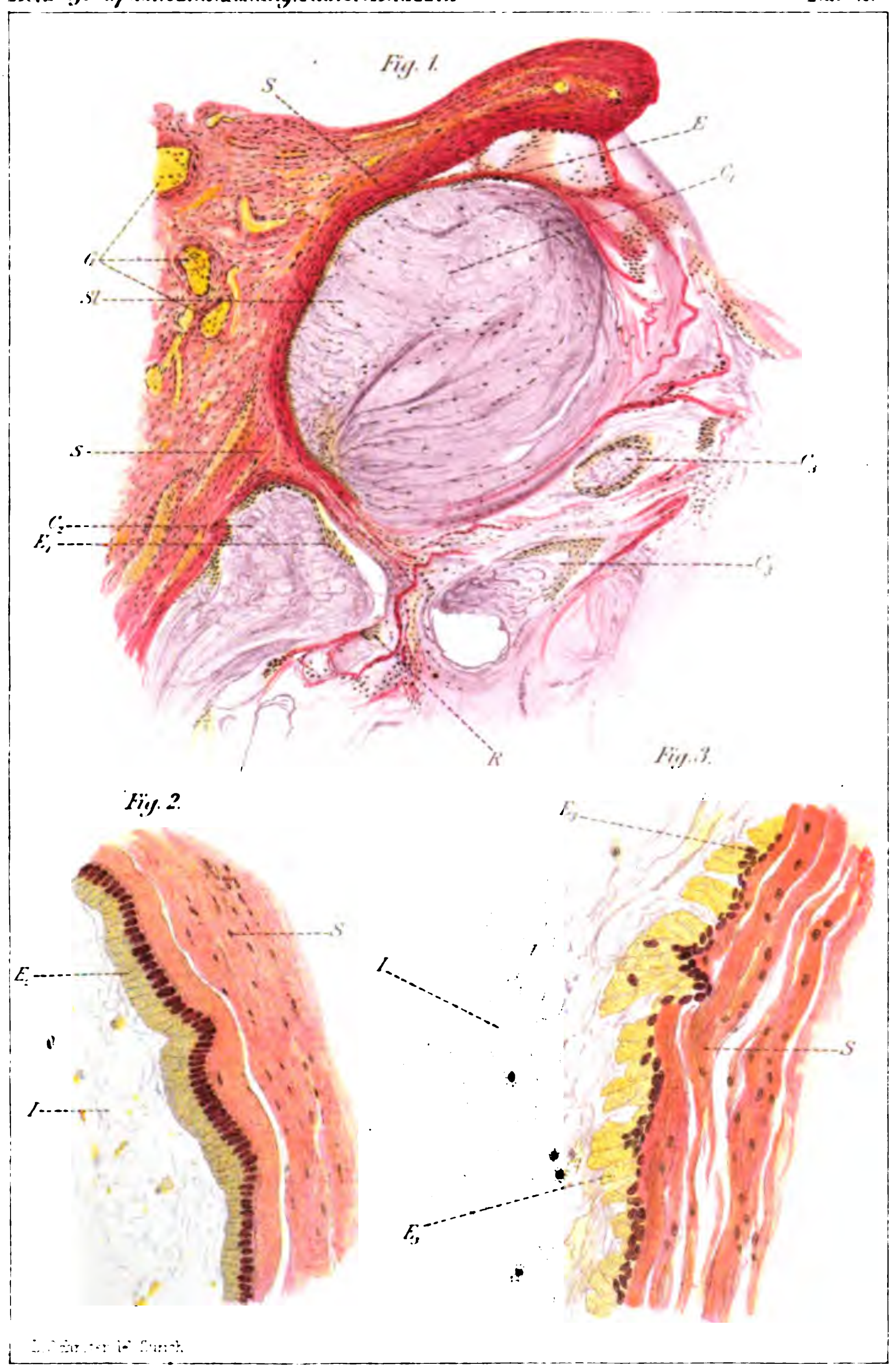
Verlag von Gust

Fig. 2.



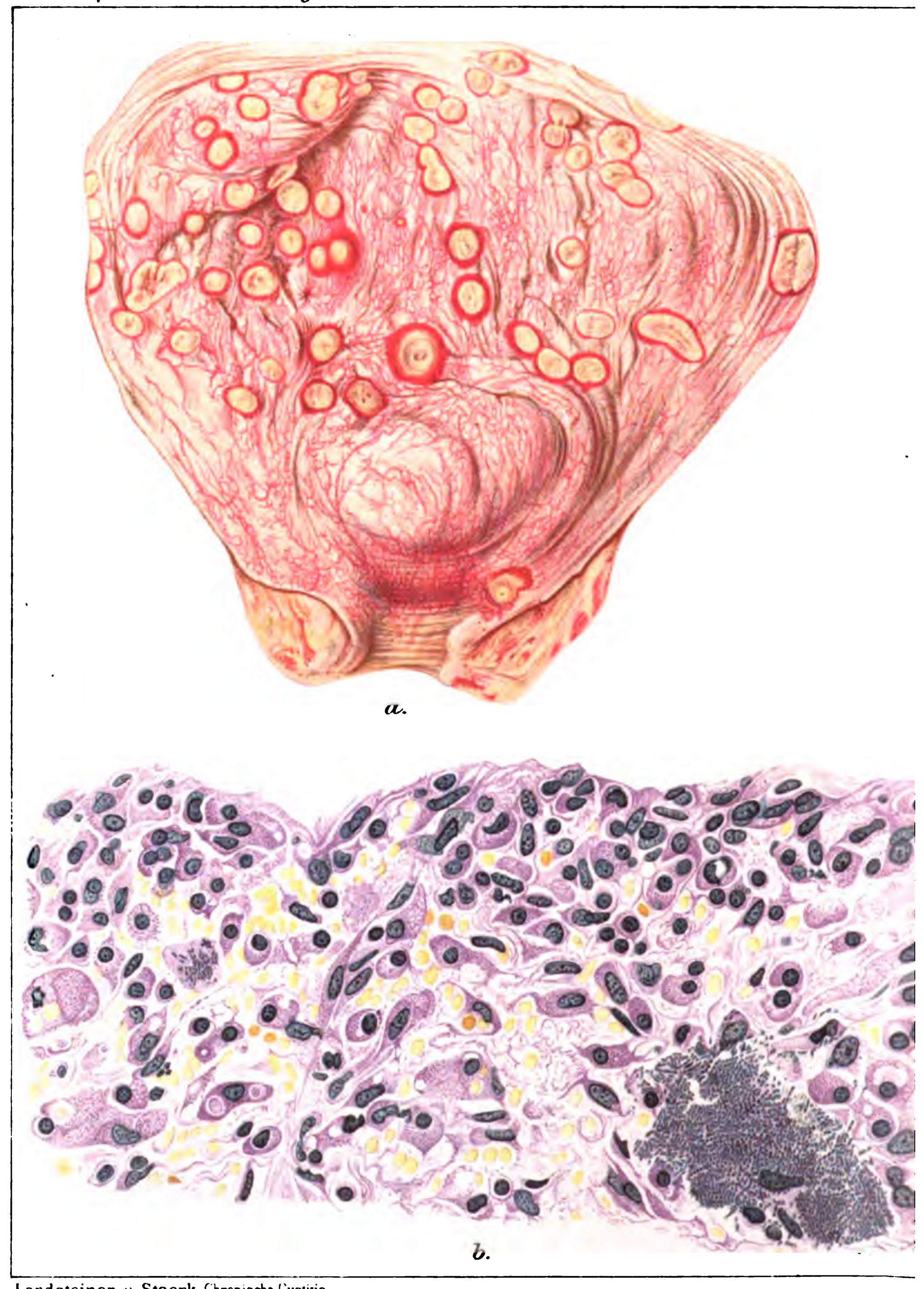
nach Natur 1:1.

v. Fischer i. Jena



Nager.

Gustav Fischer



a.

b.

Landsteiner u. Stoerk. Chronische Cystitis.

Verlag v. Gusta



Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena

Fischer, Jena.

VI.

Über die Sekretionserscheinungen in den Nebennieren der Amphibien.

Von

Dr. N. Tiberti,
Assistent.

Aus dem Institut für allgemeine Pathologie in Florenz
(Direktor: Prof. A. LUSTIG).

Hierzu Tafel VIII.

Nachdem EUSTACHIUS im XVI. Jahrhundert die Nebennieren entdeckt hatte, verfloß ein langer Zeitraum, während dessen die verschiedensten und seltsamsten Hypothesen bezüglich der funktionellen Bedeutung dieser Organe aufgestellt wurden. Erst im XIX. Jahrhundert begann unter Mitwirkung der Anatomen einerseits, der Physiologen andrerseits der dichte Schleier der Finsternis, welcher diese schwierige Frage einhüllte, sich zu lichten, und heutzutage können wir behaupten, daß wir, wenn auch das Problem noch nicht vollständig gelöst ist, dennoch zahlreiche Eroberungen auf dem Felde der Histologie, der Physiologie und der Physiopathologie der Nebennieren zu verzeichnen haben.

Unter der Zahl derjenigen, welche am meisten zur anatomischen Kenntnis dieser Organe beitrugen, müssen wir vor allem MECKEL erwähnen, der im Jahre 1806 die Nebennieren einer großen Anzahl von Säugetieren und Vögeln sowie einer beschränkten Zahl von Batrachiern makroskopisch untersuchte. Er bekämpfte zuerst die seit einigen Jahrhunderten herrschende Ansicht, die dahin ging, daß sich im Mittelpunkte der Nebennieren ein hohler Raum befinde. Im Jahre 1808 veröffentlichte BERGMANN eine ausführliche Arbeit über die Nebennieren, in welcher er ihre Innervation eingehend untersuchte. In der Folge erforschte STANNIUS die Nebennieren der Teleostier, und HENLE konstatierte das Vorhandensein von kleinen Drüsenschläuchen von verschiedener Größe

in der Rindensubstanz, welche mit einer körnigen von Kernen durchzogenen Masse erfüllt waren. Während der Jahre 1826—1857 veröffentlichte ECKER eine Reihe von sehr wichtigen Untersuchungen über diese Organe vom anatomischen und histologischen Gesichtspunkte aus, in welchen er das bestätigte, was HENLE bezüglich der kleinen Drüsenschläuche beobachtet hatte, das Vorhandensein eines Gefäßnetzes um diese letzteren herum zur Evidenz nachwies und behauptete, die innere Struktur der Nebennieren sei deutlich erkennbar als die nämliche bei den fünf Klassen der Wirbeltiere. — LEIDIG stellte die Hypothese von der nervösen Natur der Nebennieren auf, und KÖLLIKER beschrieb im Parenchym der letzteren Zellen, die große Ähnlichkeit mit den Nervenzellen haben, und die später von HARLEY, HOHN und EBERTH für wahre und eigentliche Nervenzellen gehalten wurden. — Sodann verdanken wir ARNOLD die Einteilung der Rindensubstanz in drei Zonen, in die glomerularis, fasciculata und reticularis; diese Unterscheidung wird noch heutzutage allgemein angenommen. BRAUN bestätigte die schon vorher von GRANDRY beobachtete Tatsache des Vorhandenseins kontraktiler Elemente in den Nebennieren. — BALFOUR untersuchte die Nebennieren der Elasmobranchier und erläuterte die morphologische Bedeutung der Rindensubstanz und der Marksubstanz. — Mit den Nebennieren der Säugetiere vom histologischen und embryologischen Gesichtspunkte aus beschäftigte sich später GOTTSCHAU, der die von ARNOLD aufgestellte Unterscheidung der Rindensubstanz in Schichten bestätigte. — STILLING wies die Bedeutung des in den Rindenzellen enthaltenen Pigments deutlich nach. — CANALIS beobachtete zuerst in den Nebennieren parenchymatöse, auf dem Wege indirekter Teilung begriffene Elemente, Anzeichen des Verbrauchs von Zellenelementen. Im Jahre 1888 führte RABL in einer histologischen und embryologischen Arbeit über die Nebennieren der Vögel den Nachweis, daß sie sich sehr denjenigen der Säugetiere nähern. Nach der Ansicht dieses Autors befinden sich an der Peripherie der Nebennieren Rindencylinder, welche mit einer Schicht von Zellen bekleidet sind, die ein zentrales Lumen begrenzen. Diese Elemente sind in einer Reihe geordnet und enthalten einen Kern sowie eine Anzahl von Körnchen. Die aufeinanderfolgenden Untersuchungen von PFAUNDLER und MANASSE über die Nebennieren des Menschen und einiger Säugetiere bewiesen, daß die Nebennierenzellen gewisse Granulationen bereiten, die dann auf den Strom des Kreislaufes einwirken. — FUSARI beschrieb 1891 in eingehendster Weise die Nervenelemente der Nebennieren, und nach ihm wies DOGIEL nach, daß in der Marksubstanz zwei Arten von Elementen vorhanden sind: Drüsenzellen und Nervenzellen; die letzteren unterscheiden sich auf keine Weise von den Zellen der Sympatikusganglien. — Von großer Bedeutung für die Morphologie der Nebennieren sind die Arbeiten von PETIT, VINCENT, KOHN, DIAMARE, und GIACOMINI, auf die ich nachher zurückkommen werde, wenn ich aus-

führlich von den Nebennieren der Amphibien und der inneren Konstruktion derselben zu sprechen habe. — Einstweilen halte ich es für angezeigt, als wichtigste Einleitung auf die physiologische Bedeutung dieser Organe im allgemeinen hinzuweisen.

Während die morphologischen Studien über die Nebennieren schon während der ersten Hälfte des XIX. Jahrhunderts, wie wir gesehen haben, merkliche Fortschritte machten, war ihre Physiologie weniger glücklich gewesen. Erst im Jahre 1855 tat sie den ersten Schritt vorwärts durch die Bemühungen ADDISON's, der die Symptomengruppe der Krankheit, welche noch heute unter seinem Namen bekannt ist, der funktionellen Unzulänglichkeit der Nebennieren zuschrieb, welche auf dem Tische des Anatomen Läsionen verschiedener, namentlich tuberkulöser Natur zeigten. In der Folge bewies BROWN-SÉQUARD durch Experimente, daß die Nebennieren zum Leben unbedingt notwendig sind, und stellte die Hypothese auf, sie dienten zur Modifikation und Zerstörung von Giften, welche sich nach Zerstörung dieser Organe im Organismus anhäuften. Die Untersuchungen von BROWN-SÉQUARD, die von einigen Autoren (PHILIPPEAUX, GRATIDET, BERRUTI, PEROSINO) angefochten wurden, bestätigten in vollstem Maße NOTHNAGEL, TIZZONI und STILLING, welche unter Anwendung genauer Untersuchungsmethoden die Ansicht derjenigen als falsch nachwiesen, welche den auf die Exstirpation der Nebennieren folgenden tödlichen Ausgang der septischen Bauchentzündung und dem sehr schweren operativen Traumatismus zuschrieben.

Von hervorragender Bedeutung für die Physiologie der Nebennieren waren die genauen und methodischen Untersuchungen, welche ABELOUS und LANGLOIS zuerst an Fröschen und nachher an Meerschweinchen ausführten. Sie kamen zu der Schlußfolgerung, daß der auf die Zerstörung der Nebennieren folgende Tod dem Umstande zuzuschreiben sei, daß sich im Blute toxische Substanzen anhäuften, welche auf die motorischen Endungen der Spinalnerven einwirkten und in geringerem Grade auf die Muskeln, nach Art des Curare. Diese Untersuchungen wurden bestätigt durch die Brüder MARINO-ZUCO, welche an Kaninchen experimentierten, ferner durch ALBANESE, der speziell den Einfluß der Muskelermüdung auf die Dauer des Lebens bei den der Nebennieren beraubten Fröschen nachwies. Die letzten Experimente von VASSALE vermittelst der Methode der Entleerung der Nebennieren, sowie diejenigen von HULTGREEN und ANDERSSEN erwiesen unbestreitbar, unter Bestätigung der vorausgegangenen Untersuchungen, die schützende Wirkung der Nebennieren gegen eines oder mehrere Gifte, die sich unter normalen Verhältnissen im Organismus bilden. GUIEYSSE erweitert in einer seiner Arbeiten über die Histologie und Funktionsfähigkeit der Nebennieren des Meerschweinchens die Vorstellung ABELOUS' dahin, daß die Nebennieren die Funktion hätten, die während des chemischen Austausches und besonders während der Muskelarbeit bereiteten toxischen Substanzen zu neutralisieren und

zu zerstören. GUIEYSSE fügt hinzu, das Sekretionsprodukt werde in größerer Menge während der Schwangerschaft ins Blut ergossen, und deshalb sei es wahrscheinlich, daß jenes Produkt eine größere Menge toxischer Substanzen neutralisieren müsse.

Bezüglich der Natur des Giftes, welches zu neutralisieren die Nebennieren bestimmt sind, ist uns auch heutzutage noch wenig bekannt. Es ergibt sich jedoch aus den Untersuchungen der Brüder MARINO-ZUCO, von DUTTO, GUARNIERI, ALBANESE, CARBONE u. A., daß die Funktion dieser Organe darin besteht, das Neurin zu modifizieren, das sich im Organismus gebildet hat, um es unschädlich zu machen.

Eine große Meinungsverschiedenheit herrscht außerdem unter den Autoren bezüglich des Mechanismus, vermittelst dessen die Nebennieren wirken, d. h. ob sie dem Blute spezielle toxische Substanzen entziehen, die sich im Organismus gebildet haben, oder ob sie antitoxische Substanzen ausscheiden und sie in die Lymphe oder in das Blut ergießen.

In neuester Zeit haben VASSALE und ZANFROGNINI eine Reihe von Untersuchungen über die Entleerung der Marksubstanz der Nebennieren der Katze und des Kaninchens ausgeführt. Wenn die Entleerung der Marksubstanz eine vollständige war, wobei jedoch der größte Teil der Rindensubstanz unversehrt blieb, so verendeten die Tiere sofort unter denselben Symptomen, welche sie infolge der Exstirpation der Nebennieren gewöhnlich darbieten. Vollzog sich jedoch die Entleerung der Nebennieren nur teilweise, so verendeten die Tiere nach 3—4 Wochen infolge von Anorexie, Niedergeschlagenheit, Asthenie, Hypothermie und starker Abmagerung.

Diese experimentellen Ergebnisse stehen in vollständiger Übereinstimmung mit den embryologischen Untersuchungen, mit denen der vergleichenden Anatomie, mit denen bezüglich der Anomalieen (akzessorische Nebennieren, welche ausschließlich entweder aus Marksubstanz oder aus Rindensubstanz bestehen), und endlich mit den Untersuchungen bezüglich der Wirkung der Extrakte der Rinden- und der Marksubstanz. Mithin sind die akuten Erscheinungen, welche man infolge Exstirpation der Nebennieren beobachtet, und die bis zu den Untersuchungen von VASSALE und ZANFROGNINI als eine Folge der aufgehobenen Funktion der Nebennieren erklärt wurden, eine Folge der aufgehobenen spezifischen Funktion der Marksubstanz (eines Organs sui generis, chromaffinen Gewebes und Paraganglions nach KOHN).

Im August dieses Jahres erschien eine Arbeit von C. CIACCIO über die Sekretionsvorgänge in den Zellen der Nebennieren der Wirbeltiere. Auf Grund seiner Untersuchungen, auf die ich später zurückkommen werde, gelangt der Verf. im Widerspruch zu dem, was heutzutage die meisten annehmen, daß nämlich der für den Organismus wahrhaft nützliche Teil das Mark sei, während die Rinde einfach akzessorische Funktionen besitze, zu der Ansicht, die Rinde müsse eine sehr aktive

und vom Mark unabhängige Funktion besitzen; und das wegen der außerordentlichen Tätigkeit der Zellenelemente unter besonderen Zuständen, wie Schwangerschaft, Kastration, Infektionen, Injektionen der Säfte von Organen. Während alle diese Zustände aktiv auf die Rinde einwirken, haben sie nur geringe oder gar keine Wirkung auf das Mark. Höchstwahrscheinlich bestände nach der Ansicht CIACCIO's die Funktion der Rinde darin, toxische Produkte von verschiedener Natur zu neutralisieren, während das Mark eine für den animalischen Metabolismus notwendige Substanz bereitete.

Nachdem ich so in Kürze von dem gegenwärtigen Zustand unserer Kenntnisse hinsichtlich der Physiologie und Physiopathologie der Nebennieren gesprochen habe, halte ich es, ehe ich die Resultate meiner Untersuchungen über die Sekretionserscheinungen der Nebennieren darlege, für angezeigt, etwas ausführlich bei der Morphologie der suprarenalen Kapseln der anuren Amphibien (Frosch, Kröte) zu verweilen, welche ich aus später zu erklärenden Gründen zum Studienmaterial auswählte.

Diejenigen, welche sich zuerst mit dem Studium der Nebennieren der Amphibien beschäftigten, richteten vor allem ihre Aufmerksamkeit auf die makroskopischen Merkmale derselben und auf ihre Lage.

SWAMMERDAM beschrieb 1738 unter dem Namen Corpora heterogena zwei goldgelbe kleine Streifen, die sich auf der Bauchfläche der Nieren bei den Fröschen befinden. In der Folge beschäftigten sich damit RÖSEL und MECKEL. Im Jahre 1818 identifizierten sie BOJANUS und MORGAGNI mit den Nebennieren der Säugetiere. Im Jahre 1825 nahm RATHKE das Studium der Gestaltung der Nebennieren der Amphibien wieder auf: in gewissen Fällen jedoch hielt er für Nebennieren die fetthaltigen Körper, welche am vorderen Ende der Nieren liegen. DALLE CHIAJE gab 1840 eine sehr exakte Abbildung von den Nebennieren des Proteus serpentinus. GRUBY lieferte zuerst 1842 eine ausgezeichnete Beschreibung der Nebennieren und behauptete, die Lage dieser Organe auf der Oberfläche der Nieren, die innige Beziehung, welche zwischen ihnen und den Nierenvenen bestehe, vor allem aber das Band zwischen den Sinus venosi und ihrem Gewebe, ihre innere Struktur als Drüsenorgane ohne Ausführungsgang und sogar ihre Färbung, alles beweise, daß diese Organe nichts anderes seien als Nebennieren, deren Übereinstimmung mit denjenigen der höheren Tiere er hervorhob.

ECKER lieferte 1846 in seiner Arbeit „Die Anatomie des Frosches" genaue Angaben in bezug auf die Struktur der Nebennieren der Amphibien. Er gibt davon folgende Beschreibung: „Auf der Bauchfläche einer jeden Niere parallel zu ihrer großen Achse, aber sich etwas gegen den äußeren Rand hin biegend sieht man mit bloßem Auge, besser aber noch mit Hilfe einer Linse ein Organ in Gestalt eines Streifens oder eines Striches in direktem Zusammenhang mit dem Netz der Venae

revehentes und der Niere selbst. Dieses Organ zeigt sich im frischen Zustand goldgelb und tritt sehr deutlich auf dem dunkelroten Grunde der Nieren hervor. Es besteht aus Gruppen von geschlossenen Bläschen von verschiedener Gestalt, deren Inhalt größtenteils konsistent ist. Ecker sieht außerdem Zellen mit feinkörnigem Inhalt und Kern, einige ohne Membran, andere mit deutlich zu erkennender Membran. Er macht keine Andeutung über Unterscheidung zwischen Rinden- und Marksubstanz. —

Frey beschrieb 1852 die allgemeine Anordnung der Nebennieren der Amphibien. Im Jahre 1853 beschäftigte sich Leydig mit den Beziehungen zwischen den Nebennieren und dem Sympathikussystem bei Salamander und Proteus.

Eberth unterschied 1871 an den Nebennieren der Amphibien die Elemente der Rindensubstanz von denjenigen der Marksubstanz. Letztere ist dargestellt durch einzelne polygonale Zellen und kleine Haufen derselben, die in der Rindensubstanz zerstreut liegen, welche aus festen rundlichen oder verlängerten Gruppen von polygonalen Zellen besteht, die mit Fetttröpfchen angefüllt sind. In der Tiefe der Nebennieren besteht die Rindensubstanz aus verästelten und anastomosierenden Zellenschnüren, die sich verflechten mit ähnlichen Bildungen der Marksubstanz. Semon unterschied bei den Nebennieren des Ichtyophis glutinosus einen Teil mit Nerven und einen ohne Nerven. Letzterer besteht aus kleinen Schläuchen, die von einer bald dichten, bald dünnen Hülle von Bindengewebe umgeben sind; diese kleinen Schläuche zeigen große Zellen von veränderlicher Gestalt, deutliche Grenzen und ein helles feinkörniges Protoplasma, welches schwach Karminrot oder Hämatoxylin annimmt. Im Innern dieser kleinen Schläuche befindet sich keine Spur von einem Ausführungsgang.

Die Zellen des mit Nerven versehenen Teiles mit stark granulösem Protoplasma, die sich in Berührung mit Chromsäure und mit Kaliumbichromat gelb färben, finden sich zuweilen isoliert, innig verwachsen mit der Peripherie der eigentlichen Läppchen der Nebennieren; bisweilen sind sie in mehr oder weniger deutlichen Haufen vereinigt. Semon weist klar die innigen Beziehungen der Nebennieren zur Vena cava inferior und zu den Venae renales revehentes nach.

Petit beschreibt kurz die Nebennieren der Batrachier. Nach Ansicht dieses Autors werden die Nebennieren beim Frosche dargestellt durch eine Reihe von Inselchen, die unregelmäßig verstreut sind an den Vasa eferentia der Niere an dem Punkte, wo diese aus der Nierensubstanz herauskommen; dennoch sind sie zuweilen im Innern mehr oder weniger tief eingesunken. Unter dem Mikroskop sieht man, daß sie gebildet sind durch eine Reihe hügeliger körniger Massen, welche den

Maximaldurchmesser von $^1/_{10}$ mm erreichen. Diese Massen sind vollständig vereinigt mit den Nierenvenen und stehen durch ihre freie Oberfläche in Berührung entweder mit dem Hoden oder mit dem Eierstock. Es scheint, daß sie weder Gefäße noch eigentliche Nerven besitzen; namentlich besitzen sie an und für sich kein Venensystem. Innig mit den Venen verwachsen oder in ihrem Umfang ausgebreitet baden sich die Nebennieren in dem Blute, welches aus der Niere kommt; aus diesem Grunde scheinen sie recht eigentlich den Typus der blutreichen Gefäßdrüse darzustellen. Ebensowenig als Wiedersheim gelang es Petit, die Beziehungen dieser Organe zum System des Sympathikus aufzuklären.

Im Jahre 1896 beschrieb Vincent das Aussehen der Nebennieren der Amphibien und studierte ihre Histologie ausführlich. Er beschrieb die Mark- und die Rindensubstanz und zeigte die Gleichartigkeit der ersteren mit den ähnlichen Nebennieren der Elasmobranchier und dem Mark der Nebennieren der Säugetiere, der zweiten mit der interrenalen der Elasmobranchier und der Rinde der Nebennieren der Säugetiere.

Im Jahre 1897 teilte Giacomini der Accademia dei Fisiocritici di Siena die Resultate seiner äußerst interessanten Untersuchungen über die feine Struktur der Nebennieren der Amphibien mit. Nach Giacomini's Ansicht bieten sowohl die Zellen der Rindensubstanz als auch diejenigen des Markes die charakteristischen Merkmale von sezernierenden Epithelelementen, d. h. von Drüsenzellen dar, wie sehr sie auch untereinander deutlich verschieden sind durch die verschiedene Art und Weise des Verhaltens gegen die Reagentien ihrer metaplasmatischen Körnchen, wie wir später sehen werden. Der Verf. stellte außerdem genaue Untersuchungen über jene merkwürdigen Gruppen an, welche, nachdem zuerst Leydig sie in den Sympathikusganglien der Amphibien angetroffen hatte, nachher von Mayer untersucht und von ihm „Zellennester“ genannt wurden. Die in dieser Hinsicht angestellten Untersuchungen von Giacomini trugen sehr viel dazu bei, die Frage der Struktur und der sowohl morphologischen als auch funktionellen Bedeutung dieser „Zellennester“ zu beleuchten, welche nach Ansicht des Verf. wegen aller ihrer Eigentümlichkeiten vollkommen identisch mit der Marksubstanz der Nebennieren sind. Das Cytoplasma ihrer Elemente nimmt in der Tat ein stark körniges Aussehen an, indem es sich mit mehr oder weniger feinen metaplasmatischen Körnchen bedeckt, welche die charakteristische Reaktion mit Chromsäure und Kaliumbichromat geben und sich intensiv färben mit Hämatoxylin und Safranin; dieser letzteren Substanz gegenüber zeigen sie eine spezielle Affinität nach der Fixierung der Stücke in Flemming'scher oder Hermann'scher Flüssigkeit. Diese Zellenelemente bereiten eine Substanz, welche durchaus der aus den Markzellen der Nebennieren bereiteten ähnlich ist, und sie erweisen sich stets als sezernierende Epithelzellen mit einer Funktion, welche derjenigen der Markzellen der Nebennieren analog ist.

Stilling beschrieb 1898 sehr eingehend die beiden Substanzen, die Mark- und Rindensubstanz der Nebennieren des Frosches und verweilte bei den Beziehungen, welche zwischen den Elementen beider Substanzen bestehen, sowie bei ihrer Verteilung. Wenn er sich auch nicht ausdrücklich über die Natur der Markzellen ausspricht, so scheint er doch sehr dazu geneigt, ihnen sezernierende Eigenschaften beizulegen. Der Verf. hebt auch besondere Veränderungen hervor, welche die Nebennieren des Frosches in Hinsicht auf die Jahreszeiten und die sexuelle Funktion erleiden. In den Nebennieren von im Sommer getöteten Fröschen traf er besondere Zellen an, welche an der Peripherie der kleinen Schläuche der Rindensubstanz liegen, mit stark körnigem Protoplasma, und die leicht Eosin annehmen; diese Zellen nannte er „Sommerzellen“.

Im Jahre 1900 gelangte Srdinko, ohne die Arbeit Giacomini's irgendwie zu erwähnen, beinahe zu den Ergebnissen des letzteren. In jüngster Zeit (1902) ist Giacomini zu derselben Frage zurückgekehrt; er erläutert ausführlich die Resultate einer Reihe von sehr sorgfältigen Untersuchungen über die feinere Struktur der Nebennieren der Amphibien sowie über die Zellennester des Sympathikus dieser Wirbeltiere. — Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß das System der Nebennieren der Amphibien dargestellt wird durch zwei wohl voneinander verschiedene Reihen von epithelhaltigen drüsenförmigen Körpern und Organen mit innerer Absonderung, welche in innigster Beziehung zum venösen Gefäßsystem stehen, da sie zum größten Teil über die Venae renales revehentes verstreut sind. Diese beiden verschiedenen Reihen von Organen sind der Rinden- und der Marksubstanz der Nebennieren der Säugetiere gleichartig und stellen zwei verschiedene Drüsengewebe dar, die vielleicht auch verschiedener Herkunft sind; das eine derselben ist hauptsächlich charakterisiert durch die Bereitung einer besonderen dicken Substanz, das andere durch die Bereitung einer Substanz, welche die charakteristische Reaktion auf die Chromsalze darbietet.

Nach einer umständlichen Beschreibung der die Rindensubstanz ausmachenden Elemente geht Giacomini dazu über, diejenige Partie zu beschreiben, welche die unpassende Benennung Marksubstanz führt, unter welcher Benennung er nicht nur das Mark der Nebennieren versteht, sondern alle Bildungen, welche aus Elementen bestehen, die den Markzellen ähnlich sind und vermittelst einer der Wahrheit entsprechenden Benennung chromaffine Zellen genannt werden können, wegen ihrer charakteristischen Reaktion gegenüber der Chromsäure und ihren Salzen. Auf dieselbe Weise wie in seiner ersten Denkschrift gibt Giacomini auch in dieser den Markzellen den Wert von sezernierenden Epithelzellen, im Gegensatz zu dem, was Kohn 1898 und später 1900

behauptete, die chromaffinen Zellen seien wegen ihrer Entstehung und ihrer Natur als eine besondere Art von Nervenzellen anzusehen.

Was die Frage der Natur der Markzellen betrifft, so werden wir später nochmals darüber sprechen.

Zweck meiner Untersuchungen und Beschreibung der Experimente.

Bei den vorliegenden Untersuchungen habe ich mir vorgenommen, vom histologischen Gesichtspunkte aus das Verhalten der Nebennieren nach der Injektion gewisser Substanzen zu studieren, von denen einige imstande sind, die Sekretion in den wahren und eigentlichen Drüsenorganen zu befördern, andere als technische Produkte des Stoffwechsels betrachtet werden müssen. Unter den Substanzen der ersten Art wählte ich das Pilokarpin und das Nikotin; von denjenigen der zweiten Art bediente ich mich des Xanthins, des Leucins, des Kreatins und der Taurocholsäure. Ich begann meine Untersuchungen an Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden, mußte mich aber sehr bald davon überzeugen, daß die Nebennieren dieser Tiere in meinem Falle kein gutes Material für das Studium darboten. Alsdann kam ich auf den Gedanken, meine Untersuchungen an den Nebennieren von Tieren niederer Ordnung auszuführen, da letztere bekanntlich sich viel besser als die höheren für das Studium der Sekretionserscheinungen in den Zellenelementen eignen. Sodann wählte ich die Nebennieren der Amphibien (und insbesondere der Bufo vulgaris und der Rana temporaria), weil jetzt die physiologische Identität der Nebennieren dieser Tiere mit denjenigen der Säugetiere nachgewiesen ist.

Hier folgt die Beschreibung meiner Experimente:

Frösche A—A_1. 5. März 1903 9 Uhr vormittags. Es wird ihnen $^1/_4$ ccm einer 1 $^0/_0$ Lösung von salzsaurem Pilokarpin eingeimpft. — Um 12 Uhr wird die Injektion mit $^1/_8$ ccm derselben Lösung wiederholt. — 5 Uhr nachmittags werden die Frösche getötet.

Kröten A—A_1. Sie werden an demselben Tage und zu denselben Stunden geimpft, aber mit etwas höheren Dosen derselben Pilokarpinlösung. — Um 5 Uhr nachmittags desselben Tages werden sie getötet.

Frösche B—B_1. 5. März $^1/_2$10 Uhr wird ihnen eine 2 $^0/_0$ Nikotinlösung eingeimpft. — Um 1 Uhr wird die Impfung wiederholt. Nach $^1/_2$2 Uhr werden sie getötet.

Kröten B—B_1 werden auf dieselbe Weise behandelt wie die Frösche B—B_1.

Frösche C—C_1. 7. März 8 Uhr vormittags. Injektion von $^1/_4$ ccm einer 1 $^0/_0$ Leucinlösung. — 11 Uhr. Die Injektionen werden mit $^1/_2$ ccm der nämlichen Lösung wiederholt. — Die Frösche werden um 3 Uhr nachmittags getötet.

Kröten C—C_1. 7. März $^1/_2$9 Uhr vormittags. Injektion von $^1/_2$ ccm

einer 1 $^0/_0$ Leucinlösung. — $^1/_2$12 Uhr. Injektion von 1 ccm der nämlichen Lösung. — Getötet um 4 Uhr nachmittags.

Frösche D—D_1. 9. März 8 Uhr vormittags. Injektion von $^1/_2$ ccm einer 1 $^0/_0$ Kreatinlösung. — $^1/_2$11 Uhr. Injektion von $^2/_3$ ccm der nämlichen Lösung. — Getötet 3 Uhr nachmittags.

Kröten D—D_1. 9. März 8$^1/_4$ Uhr. Injektion von $^2/_3$ ccm einer 1 $^0/_0$ Kreatinlösung. — 11 Uhr. Wiederholung der Injektion mit 1 ccm der nämlichen Lösung. Getötet 4 Uhr nachmittags.

Frösche E—E_1. 10. März $^1/_2$9 Uhr. Injektion einer 1 $^0/_0$ Xanthinlösung ($^1/_3$ ccm). — 11 Uhr. Injektion von $^2/_3$ ccm der nämlichen Lösung. — Getötet um 4 Uhr nachmittags.

Kröten E—E_1. 10. März 9 Uhr. Injektion von $^1/_2$ ccm einer 1 $^0/_0$ Xanthinlösung. — Wiederholung der Injektion derselben Lösung in Dosen von 1 ccm um $^1/_2$12 Uhr. – Werden um $^1/_2$5 Uhr getötet.

Frösche F—F_1. 11. März 8 Uhr. Injektionen von $^1/_2$ ccm einer 1 $^0/_0$ Lösung von Taurocholsäure. — 11 Uhr. Weitere Injektion derselben Dosis von der nämlichen Lösung.

Kröten F—F_1. 11. März 8$^1/_4$ Uhr. Injektion von $^1/_2$ ccm einer 1 $^0/_0$ Taurocholsäurelösung. — 11$^1/_4$ Uhr. Injektion von 1 ccm der nämlichen Lösung.

Die Injektionen wurden stets unter die Haut des Abdomens gemacht. Kaum waren die Tiere getötet, so wurde die Bauchhöhle eröffnet, die Nieren wurden herausgenommen und die Nebennieren exzidiert; an letzteren blieb infolge ihrer innigen Beziehung zu den Nieren immer ein Stück Nierenparenchym hängen, was mir Gelegenheit bot, vergleichsweise zu untersuchen, wie sich die Granularsekretion in den Nierenepithelien und in den Nebennieren verhielt.

Die Bruchstücke des Organs wurden fixiert in FLEMMING'scher, HERMANN'scher, ZENKER'scher Flüssigkeit sowie in gesättigter Sublimatlösung.

Als Färbungsmethode bediente ich mich vorzugsweise der Methode GALEOTTI; obgleich diese Methode allgemein bekannt ist, da sie zahlreiche Verwendungen gefunden hat, so halte ich es doch für angezeigt, sie hier kurz zu erwähnen.

Fixierung in FLEMMING'scher oder HERMANN'scher Flüssigkeit. Einschließung in Paraffin. Die sehr feinen Schnitte, welche vorher am Deckglas befestigt werden, werden unter Erwärmung mit einer gesättigen Fuchsinlösung in Anilinwasser gefärbt. Reichliche Waschung in fließendem Wasser. Die Schnitte werden in eine gesättigte hydroalkoholische Lösung von Prikrinsäure gebracht, wodurch das Cytoplasma der Zellenelemente entfärbt wird. Waschung in fließendem Wasser. Einige Minuten lang Färbung ohne zu erwärmen in einer $^1/_2$ $^0/_0$ alkoholischen Lösung von Methylengrün. Waschung in destilliertem Wasser. Schnelle Wasserentziehung durch absoluten Alkohol. Man klärt mit Xylol und bettet in Balsam ein. Die Körnchen und Kerne färben sich rot, das

Cytoplasma grün. Ich verwendete auch einfache Färbungen mit Safranin, Hämatoxylin, Eosin etc. —

Es ist unbedingt notwendig, der Beschreibung der Präparate aus den Nebennieren des Frosches und der Kröte, denen die vorhin erwähnten Substanzen eingeimpft wurden, die Beschreibung der genauen Struktur dieser Organe unter normalen Bedingungen vorauszuschicken.

Die Nebennieren des Bufo vulgaris liegen an der Bauchfläche der Nieren und erscheinen makroskopisch betrachtet wie zwei Streifen von goldgelber Farbe, welche sich sehr deutlich von dem rötlichen Gewebe der Nieren abheben. Diese gelblichen Massen zeigen sich nicht gleichförmig breit und lang, sondern sind etwas unregelmäßig durch Krümmungen oder Bögen, welche sie beschreiben. Sie sind innig mit dem Nierengewebe verwachsen, in welches sie sich mehr oder weniger tief einbetten und von dem sie nicht durch eine wahre und eigentliche Membran getrennt sind. Zwischen den Läppchen, welche die Masse der Nebennieren ausmachen, bemerkt man mit Hilfe eines Vergrößerungsglases die Verästelungen der Venae revehentes. Untersucht man bei schwacher Vergrößerung gefärbte Schnitte dieser Nebennieren, so sieht man, daß sie aus kleinen Drüsenschläuchen bestehen, die voneinander durch weite venöse Einschnitte getrennt sind, und es tritt sogleich der Unterschied hervor zwischen der Rindensubstanz und der Marksubstanz, ein Unterschied, den man besser bei starker Vergrößerung wahrnimmt (Taf. VIII Fig. 1). Die Rindensubstanz wird dargestellt durch eine Reihe von kleinen Schläuchen, die auf verschiedene Weise sich verflechten und voneinander durch die soeben erwähnten venösen Einschnitte getrennt sind. Diese kleinen Schläuche setzen sich zusammen aus Zellen mit deutlich wahrnehmbaren Grenzen und von veränderlicher Gestalt. Untersucht man das Protoplasma dieser Zellen in frischem Zustand, so bemerkt man, daß es von einer größeren oder geringeren Menge von Tröpfchen durchzogen ist, die mehr oder weniger voluminös sind und sich in Alkohol, Äther und Chloroform auflösen und so das Cytoplasma stark vakuolisiert zurücklassen. In Präparaten, die mit Flemming'scher und Hermann'scher Flüssigkeit fixiert sind, erscheinen diese Körnchen und Tröpfchen durch die Osmiumsäure intensiv schwarz gefärbt (Taf. VIII Fig. 1 a). Offenbar handelt es sich also um eine fette Substanz, die sich aber sehr von dem gewöhnlichen Fettgewebe unterscheidet. Schon Rabl hatte bei der Untersuchung der Nebennieren der Vögel bemerkt, daß, während das gewöhnliche Fett sich nicht mehr auflöst, weder in Chloroform noch in Nelkenöl, nach Einwirkung der Osmiumsäure, das in den Rindenzellen enthaltene Fett sich in Chloroform, in Bergamottöl und in Xylobalsam auch nach der Fixierung durch Osmium auflöst. Die in den Zellen der Nebennieren der Kröte enthaltene fette Substanz zeigt diese nämliche Reaktion und färbt sich außerdem sehr gut durch Weigert'sches Hämatoxylin. Aus diesen Gründen, die höchstwahrscheinlich bei weitem nicht alle sind,

kann man sich denken, daß dieses besondere Fett, welches die fetten Granulationen bildet, ein phosphorhaltiges Fett aus der Gruppe der Lecithine ist.

Nach Giacomini muß diese Substanz aller Wahrscheinlichkeit nach betrachtet werden als das Produkt der Sekretionstätigkeit der Rindenzellen, und einer der besten Beweise für diese Tatsache ist der Umstand, daß man einige Zellen findet, die reich an diesem Material sind, und andere, die sehr arm daran sind; dieser Umstand wird wahrscheinlich ein verschiedenes Stadium der Aktivität der Rindenzellen selbst darstellen. Außer diesen Metaplasmakörnchen, die durch Osmiumsäure schwarz gefärbt werden und in der Mehrzahl der Fälle das Cytoplasma der Rindenzellen erfüllen, bemerken wir in den mit der Methode Galeotti gefärbten Präparaten andere spärlicher verteilte und kleinere Körnchen, die durch Fuchsin stark rot gefärbt und hier und da im Cytoplasma zwischen den vorher beschriebenen Körnchen zerstreut sind.

Der Kern der Rindenzellen ist oval und rundlich mit deutlich ausgeprägten Grenzen, mit einem oder zwei Kernkörperchen und reichlichem chromatischen Netz. Im Innern des Kerns bemerkt man in mäßiger Anzahl vom Fuchsin rot gefärbte Körnchen; einige von diesen Körnchen finden sich in der Nähe der chromatischen Massen, andere lehnen sich an die Membran des Kernes an.

Die Marksubstanz wird durch Zellen von den verschiedenartigsten Gestalten dargestellt mit stark körnigem Cytoplasma (Taf. VIII Fig. 1 b), charakteristisch für dieselben ist die Reaktion gegenüber der Chromsäure und ihren Salzen. In der Tat nehmen sie in den in Müller'scher oder in Zenker'scher Flüssigkeit fixierten Stücken eine braune oder gelbbräunliche Sättigung an, daher ihr Name chromaffine Zellen. Diese Zellen werden außerdem sehr stark gefärbt durch Hämatoxylin in den in Zenker'scher Flüssigkeit fixierten Bruchstücken; in den in Alkohol oder Sublimat fixierten nehmen sie sehr gut das Dahliaviolett an und werden auch intensiv durch Fuchsin und Safranin in den in Flemming'scher oder in Hermann'scher Flüssigkeit fixierten Stücken gefärbt. Diese Zellen, deren Körnchen sehr fein sind, besitzen keine eigentliche Zellenmembran, weshalb ihre Grenzen sehr unbestimmt sind. Ihr central oder exzentrisch gelegener Kern zeigt sich reich an Granulationen, mit reichlichem chromatischen Netz und einem oder zwei Kernkörperchen. Die chromaffinen Zellen finden sich zuweilen isoliert zwischen den Elementen der Rindensubstanz, in anderen Fällen dagegen zusammengehäuft, so daß sie mehr oder weniger umfangreiche Haufen bilden, die von verschiedenartiger Gestalt sind und gegen die venösen Sinus hin hervorragen; ihr Endothel legt sich direkt auf ihre Oberfläche. Diese Gruppen von chromaffinen Zellen sind umgeben von einer dünnen Hülle von Bindegewebe, welche in ihr Inneres hinein ganz feine Häutchen entsendet.

Sehr häufig bemerkt man im Innern dieser Haufen Nervenfasern in beträchtlicher Menge sowie Ganglienzellen des Sympathikus. —

Die Nebennieren des Frosches haben dieselbe Lage wie diejenigen des Bufo vulgaris, denen sie durch ihre zarte Struktur sehr ähnlich sind. Die Rindensubstanz wird dargestellt durch kleine Schläuche, welche in das Lumen der Venae revehentes hervorragen: die Elemente, aus welchen sie bestehen, sind etwas kleiner als diejenigen der Rindensubstanz des Bufo. Sie stellen Granulationen aus fetter Substanz dar, welche dieselben Reaktionen zeigen, wie wir sie bei den Rindenzellen der Nebennieren der Kröten gesehen haben. Diese Granulationen sind in neuerer Zeit untersucht worden von Bonnamour und Policard, welche die Hypothese aufstellen, daß man rings um die Körnchen aus neutralem Fett eine Schicht einer Substanz aus der Gruppe der Lecithine antreffe, welche entweder die peripherische Schicht der Körnchen bildet, oder auch den Teil des Protoplasmas durchdringen kann, der unmittelbar mit dem Körnchen in Berührung steht. Außer den Fettgranulationen zeigen die Rindenzellen kleine Körnchen, welche bei Anwendung der Methode Galeotti durch Fuchsin rot gefärbt werden. Sowohl bei der Rana temporaria als auch beim eßbaren Frosche, vorzugsweise aber bei der ersteren, habe ich in den kleinen Schläuchen der Rinde, namentlich im peripherischen Teil derselben, verschieden geformte, runde, ovale, cylindrische, kelchförmige Zellen beobachtet, mit körnigem Protoplasma, das stark für Färbung durch Eosin, Safranin und Fuchsin empfänglich war. Diese Zellen, welche ich etwas spärlich bei Exemplaren von Fröschen antraf, die ich im Monat Februar untersuchte, als ich die Struktur dieser Organe im normalen Zustand studierte, traf ich in größerer Anzahl bei Exemplaren von Fröschen an, die ich während der folgenden Monate, besonders im Juni, untersuchte. Dies sind die sogenannten „Sommerzellen“ Stilling's, welche zum größten Teil im Herbst verschwinden, um wieder zahlreich zu erscheinen zur Zeit der Begattung. Diese Zellen zeigen dieselben Merkmale wie einige Zellen, die in neuester Zeit von Ciaccio als eine neue Art von Zellen in den Nebennieren der Anuren beschrieben worden sind. Wie die Zellen Stilling's, so haben auch die Zellen Ciaccio's verschiedene Gestalt, zeigen ein aus zahlreichen Körnchen von runder Form bestehendes Protoplasma und haben eine große Affinität für färbende Substanzen. Auch durch ihre Lage unterschieden sie sich gar nicht von denen Stilling's: der einzige Unterschied würde in der Tatsache bestehen, daß die Zellen Ciaccio's konstant in allen Monaten des Jahres wahrgenommen werden, ohne daß ihre Zahl sich verringert oder ihre Anordnung sich ändert; diese Bedingungen würden auch durch besondere biologische Zustände, in welchen das Tier sich etwa befinden könnte, nicht verschieden sein.

Diese Zellen, welche durch Einwirkung von KJ und Pilokarpin keine Modifikation erleiden, geben dagegen nach Ciaccio nach erfolgter

Kastration das schönste Beispiel von Drüsenzellen in voller Funktionstätigkeit; in einigen von ihnen nehmen die Körnchen an Zahl und Volumen zu, während sie in anderen sich vermindern, bis sie fast vollständig verschwinden, um sich dann wieder zu ergänzen. Mir scheint diese Tatsache ein weiterer Beweis für die Analogie der Zellen Ciaccio's mit denen Stilling's zu sein.

Man kann nicht leicht die Frage entscheiden, ob diese „Sommerzellen“ eine Umgestaltung der gewöhnlichen Rindenelemente darstellen, oder ob sie Elemente von anderer Beschaffenheit sind.

Die Marksubstanz der Nebennieren des Frosches wird durch Elemente dargestellt, die vollständig denjenigen analog sind, welche die Marksubstanz des Bufo bilden. Auch hier zeigen sich die Zellen isoliert oder in Gruppierungen, welche die charakteristische Reaktion der Chromsäure und ihren Salzen gegenüber zeigen. Diese Haufen von chromaffiner Substanz finden sich zwischen den Strängen der Rindensubstanz in der Richtung der venösen Einschnitte, welche ihr Endothel enge über sie legen.

Nachdem ich nun die feine Struktur der Nebennieren der Bufo vulgaris und des Frosches besprochen habe, will ich kurz die Tatsachen beschreiben, welche ich in diesen Organen nach Anwendung der weiter oben angeführten Substanzen beobachtet habe.

Pilokarpin. — Die Zellen der Rindensubstanz der Nebennieren zeigen sowohl bei dem Bufo als auch bei den mit dieser Substanz geimpften Fröschen ganz deutlich wahrnehmbare Grenzen. Ihr Cytoplasma ist angefüllt mit Granulationen von verschiedenem Aussehen und Volumen. Einige von ihnen, die etwas starkes Volumen zeigen, werden durch Fuchsin blaßrot gefärbt, andere kleinere werden durch diese Substanz intensiv gefärbt. Ohne Zweifel handelt es sich bei den ersteren um Granulationen, die ursprünglich durch Osmiumsäure schwarz gefärbt worden waren und, nachdem sie allmählich die dunkle Färbung verloren hatten, unter Einwirkung des Fuchsins das letztere schwach angenommen haben. Was die zweiten Granulationen betrifft, so sind sie zahlreicher, als man sie unter normalen Umständen gewöhnlich antrifft, und sie finden sich entweder unter den größeren verblichenen Granulationen verstreut oder in der Nähe des Kerns resp. der Zellenmembran zu kleinen Gruppen vereinigt; in letzterem Falle ist ihr Volumen größer als bei denjenigen, welche sich in nächster Nähe des Kerns befinden. Hier und da zeigt das Cytoplasma der Rindenzellen Vakuolen, von denen einige sehr klein, andere noch kleiner sind. Diese Vakuolen sind nicht der Ausdruck einer flüssigen Sekretion im wahren Sinne des Wortes, wie man es bei sezernierenden Zellenelementen einiger Drüsenorgane antrifft, sondern hängen von der Tatsache ab, daß die osmischen Granulationen durch die Reagentien aufgelöst wurden. Ein Teil dieser Granulationen, wenn es auch eine geringe Anzahl ist, behält die dunkle Färbung noch deutlich

genug bei und hat dasselbe Volumen wie die weiter oben erwähnten verblichenen Granulationen.

Der Kern ist oval und rundlich; die Membran des Kernes wird sehr deutlich durch Fuchsin gefärbt. Im Innern der Mehrzahl der Kerne bemerkt man spärliche Körnchen; man trifft nur eine oder zwei chromatische kleine Massen an. In einer begrenzten Zahl von Kernen sind die Körnchen reichlich und sehr fein; in diesem Falle zeigt sich das Cytoplasma der betreffenden Zelle arm an fuchsinophilen Körnchen. Mit anderen Worten, der Inhalt an Körnchen im Cytoplasma und im Kern, die sich intensiv mit Fuchsin färben lassen, steht im umgekehrten Verhältnis.

Die sog. Sommerzellen in den Nebennieren des Frosches sind äußerst zahlreich und sehr deutlich wahrnehmbar; ihr Inhalt an Körnchen ist ein sehr reichlicher, scheint aber nicht größer als normal zu sein, soweit ich es in Schnitten der Nebennieren von Fröschen beobachten konnte, die während desselben Zeitabschnittes getötet wurden. Auch der Kern dieser Zellen ist mit Körnchen erfüllt.

Die isolierten chromaffinen Zellen und die in Gruppen vereinigten stellen sich dar mit ihrem charakteristischen vielgestaltigen Aussehen. Bei der Kröte nehmen sie Fuchsin gierig an und zeigen sich von schöner violettroter Farbe; beim Frosche zeigen sie in den mit Flemming'scher Flüssigkeit fixierten Präparaten trotz der Färbung mit Fuchsin eine braune Sättigung, welche sie leicht erkennbar macht.

Die venösen Sinus erscheinen etwas breiter als unter normalen Verhältnissen, und namentlich beim Frosche bemerkt man in ihrem Innern außer einer mäßigen Anzahl von Erythrocyten eine große Menge von Körnchen, die intensiv durch Fuchsin gefärbt sind und das Aussehen der Körnchen darbieten, welche das Protoplasma der Markzellen bilden.

Im ganzen genommen kann man sagen, daß man nach Pilokarpininjektionen eine deutliche Vermehrung der fuchsinophilen Körnchen in den Rindenzellen der Nebennieren sowohl der Kröte als auch des Frosches erhält, und zwar ähnlich wie bei dem, was man in den die Nierenkanälchen auskleidenden Epithelien beobachten kann, in welchen die Anzahl der Granulationen wahrhaft bedeutend ist. — Keine Modifikation in den Sommerzellen und in den chromaffinen Zellen. — Beträchtliche Vermehrung der Körnchen in den venösen Einschnitten.

Derselbe Befund wurde von Petit konstatiert in Nebennieren von Aalen, denen er dieselbe Substanz inokuliert hatte. Die Zellen der kleinen Schläuche der Rinde zeigten diejenigen Modifikationen, welche in den Fällen kompensatorischer Hypertrophie auftreten, welche man kurz als eine Sprossung der Zellen und Vermehrung des Volumens der sezernierenden Elemente bezeichnen kann. In diesem Falle verhielten sich die Nebennieren auf dieselbe Weise wie eine gewöhnliche Drüse: sie waren der Sitz einer Hypersekretion. Ciaccio hat, als er bei

Fröschen Pilokarpin inokulierte, nur die Bildung von Vakuolen in der Rindensubstanz beobachtet; diese Vakuolen wären nach Ansicht des Verf. der Exponent der Sekretion einer Flüssigkeit; ich habe weiter oben gesagt, wie sie meiner Ansicht nach zu erklären sind. —

Nikotin. — Die Rindenzellen der Nebennieren des Frosches, dem diese Substanz eingeimpft wurde, sind etwas angeschwollen, und man sieht darin Vakuolen von großem Volumen (Fig. 2). Im Cytoplasma der Mehrzahl dieser Zellen bemerkt man Anhäufungen von fuchsinophilen Granulationen (Fig. 2), einige von beträchtlichem Volumen, andere ziemlich klein. Diese Anhäufungen von verschiedenen Dimensionen und von verschiedener Form nehmen in vielen Fällen einen Teil des Cytoplasmas zwischen dem Kern und der Zellenmembran ein. Von größerem Volumen sind im allgemeinen die Körnchen, welche man im peripherischen Teile der Zelle in größerer Entfernung vom Kerne bemerkt. Letzterer hat eine etwas unregelmäßige Gestalt. In seinem Innern nimmt man eine chromatische Masse wahr und ein feines chromatisches Netz. Hier und da bemerkt man Körnchen, von denen die Mehrzahl sehr klein ist, zwei oder drei ziemlich groß, von den Dimensionen der Körnchen, die man im Cytoplasma wahrnimmt. Einige von ihnen sind innig verbunden mit der inneren Fläche der Membran des Kernes. An einigen Stellen bemerkt man Körnchen, die nicht mehr rundlich, sondern etwas verlängert sind, damit beschäftigt, durch die erwähnte Membran hindurchzugehen.

Die Sommerzellen bieten keine schätzenswerten Modifikationen dar.

Bei dem mit Nikotin behandelten Bufo vulgaris erhält man in den Rindenzellen Tatsachen, die ungefähr identisch sind mit den beim Frosche beobachteten. Nur das Cytoplasma zeigt sich nicht so stark vakuolisiert, sondern mit Granulationen angefüllt, in welchen die dunkle Färbung der Osmiumsäure noch gut sichtbar ist. Die Zahl der fuchsinophilen Granulationen ist im ganzen etwas geringer als die bei den Fröschen beobachtete. Sowohl bei letzteren als auch beim Bufo erhält man eine deutlich wahrnehmbare Vermehrung der Granulationen in den Epithelien der Nierenkanälchen.

Die Marksubstanz zeigt sich bei beiden Arten von Amphibien nicht besonders verändert. Namentlich beim Bufo bemerkt man sehr schöne Haufen von chromaffinen Zellen, die sehr reich an Körnchen sind, welche zuweilen den Kern vollständig verdecken, sich jedoch in Größe und Gestalt keineswegs von den chromaffinen Haufen der Frösche und normaler Kröten unterscheiden.

In den venösen Sinus sind fuchsinophile Körnchen vorhanden, jedoch nicht in so ansehnlicher Zahl wie im vorhergehenden Falle.

Kreatin. — Besonders bemerkenswert in den Schnitten der Nebennieren eines mit dieser Substanz geimpften Frosches ist das Aussehen

der Kerne der Rindenzellen, welche sich vollständig ohne Chromatin und fuchsinophile Körnchen darbieten. Sie zeigen ein fast einem zentralen Kernkörperchen gleichartiges Aussehen. In einigen Zellen ist das Cytoplasma sehr reich an mit Fuchsin gefärbten Körnchen, von denen einige voluminös, andere äußerst fein sind. In diesen an fuchsinophilen Körnchen so reichen Zellen finden sich in sehr spärlicher Anzahl schwarze Körnchen, welche hier und da noch deutlich sichtbar sind. An einigen Stellen ist das Cytoplasma stark vakuolisiert. Außerdem sind Rindenelemente vorhanden, die außer sehr zahlreichen fuchsinophilen Körnchen auch zahlreiche mit Osmiumsäure gefärbte Körnchen enthalten. Die Zellen, welche diese Besonderheiten darbieten, sind sehr voluminös; in ihnen vollzieht sich ohne Zweifel ein aktiver Hypersekretionsprozeß.

Analoge Tatsachen trifft man an in den Rindenzellen des Bufo.

Die Sommerzellen sind auch bei diesen Präparaten sehr reichlich vorhanden und sehr reich an Körnchen; man begegnet denselben nicht nur an der Peripherie der kleinen Schläuche der Rinde, sondern auch im mittleren Teile der kleinen Schläuche selbst.

Die isolierten wie auch die in Gruppen vereinigten chromaffinen Zellen zeigen keine besonderen Modifikationen.

Die venösen Sinus zeigen sich etwas erweitert, und in ihrem Innern sind zahlreiche feine fuchsinophile Körnchen.

Leucin. — Die Rindenzellen sowohl des Frosches als auch der Kröte zeigen ihr Protoplasma buchstäblich angefüllt mit mehr oder weniger voluminösen Körnchen, welche die ihnen von der Osmiumsäure verliehene dunkle Farbe wohl bewahrt haben, trotz der Behandlung mit Alkohol und Xylol, und obschon die Schnitte schon lange in Balsam eingeschlossen sind. Zwischen diesen osmischen Granulationen sieht man rote gleichsam staubartige Körnchen. Nur hier und da im Innern der kleinen Schläuche der Rinde erblickt man nicht sehr in die Augen fallende Anhäufungen fuchsinophiler Körnchen von mittlerer Dimension. Die Haufen dieser Zellen bestehen aus sehr kleinen roten Körnchen; die Zahl der letzteren ist größer in den Zellen, deren Cytoplasma Mangel daran hat.

Zellen und chromaffine Haufen von normalem Aussehen.

Xanthin. In den Nebennieren des Frosches und der Kröte, die mit dieser Substanz geimpft werden, beobachtet man dieselben Tatsachen, die ich bei Gelegenheit der Behandlung mit Kreatin beschrieben habe (s. oben).

Taurocholsäure. — Die Zellen, welche die kleinen Schläuche der Rinde bilden, erscheinen mehr als in den anderen Fällen außerordentlich reich an Körnchen, die intensiv mit Fuchsin gefärbt sind (Taf. VIII, Fig. 3). Diese ungefähr gleich großen Körnchen liegen vorzugsweise in

den peripherischen Teilen der Zellen und bezeichnen häufig die Grenzen zwischen einer Zelle und der anderen. Sie sind in kleiner Zahl in der Nähe des Kernes. Im Cytoplasma kann man keine osmischen Granulationen oder Vakuolen sehen, welche etwa das Anzeichen ihrer Auflösung wären. Der Kern mit wohl zu unterscheidender Zellenmembran zeigt sich arm an Chromatin. Nur hier und da im Innern einiger Kerne erblickt man zwei oder drei fuchsinophile Körnchen.

Die Sommerzellen des Frosches sind sehr zahlreich und reich an Körnchen.

Die chromaffinen Zellen und die chromaffinen Haufen zeigen keine besonderen Modifikationen.

Die venösen Sinus sind merklich erweitert, und in ihrem Innern zeigt sich eine große Vermehrung sehr feiner fuchsinophiler Körnchen (Fig. 4). Im ganzen kann man sagen, daß man infolge Injektion von Taurocholsäure die größte Vermehrung der fuchsinophilen Körnchen in den Rindenzellen und in den Sinus der Nebennieren sowohl beim Frosche als auch bei der Kröte erhält.

In Übereinstimmung mit dieser Tatsache kann man beobachten, wie die Epithelien der Nierenkanälchen mit fuchsinophilen Granulationen angefüllt sind.

Aus meinen Untersuchungen ergibt sich also klar und deutlich, daß in den Epithelzellen der Rindensubstanz der Nebennieren des Frosches und der Kröte aktive Sekretionserscheinungen vor sich gehen, die imstande sind, auf besondere Reize hin sich zu steigern. Das Sekretionsprodukt ist dargestellt durch Granulationen, welche sich durch Fuchsin im Kern und im Cytoplasma färben lassen, sowie durch Granulation einer fetten Substanz, die wahrscheinlich zur Gruppe der Lecithine gehört. Gleich den Granulationen der ersten Art sind auch diese letzteren der Vermehrung fähig nach Injektionen der weiter oben erwähnten Substanzen, wie es durch die Tatsache erwiesen ist, daß man in einigen Fällen die Zellen buchstäblich mit diesen Körnchen angefüllt findet, die zuweilen deutlich genug die ihnen von der Osmiumsäure verliehene dunkle Färbung beibehalten haben, ein anderes Mal durch das Fuchsin schwach rosa gefärbt sind. In anderen Fällen sind die Zellen, statt dieses metaplasmatische Material zu enthalten, stark vakuolisiert; wir haben aber gesehen, daß diese Vakuolen die Gegenwart von fetten Granulationen bezeugen, die von den Reagentien aufgelöst wurden. Giacomini weist auf die Frage hin, ob die beiden verschiedenen Arten von Granulationen, die durch Fuchsin rot gefärbten und die osmischen ein verschiedenes Sekretionsmaterial darstellen, oder ob die fuchsinophilen Granulationen mit dem Mechanismus der Bereitung der fetten Substanz

verknüpft sind. Mir scheint die Annahme größere Wahrscheinlichkeit zu besitzen, daß die roten Körnchen sich allmählich in Körnchen verwandeln, die das Osmium reduzieren, und daß dies der Fall sei, glaube ich, weil ich einige Male solche angetroffen habe, die durch ihre Größe und Gestalt ohne Zweifel als fette, schwach durch Fuchsin gefärbte Granulationen erklärt werden mußten, sodann auch weil ich sehr zahlreiche fuchsinophile Körnchen angetroffen habe, während die osmischen Granulationen spärlich waren und umgekehrt.

Diese von mir beobachtete Tatsache der Vermehrung der Körnchen, eines Sekretionsproduktes in den Rindenzellen der Nebennieren der Frösche und Kröten findet eine starke Stütze in dem, was der von mir oben zitierte Petit in den Nebennieren der Aale, Guieysse bei den Säugetieren während der Periode der Trächtigkeit und nach Injektionen von Pilokarpin nachwies. Sowohl in dem einen als in dem anderen Falle fand Letzterer eine Reihe von Körperchen, die sich mit eisenhaltigem Hämatoxylin färben ließen; diesen Körpern gab er den Namen siderophile Körper und legte ihnen die Bedeutung von Sekretionsprodukten bei. Er bemerkte außerdem während der Sekretionstätigkeit der Nebennieren die Anwesenheit großer Vakuolen im mittleren Teile der Zona fasciculata. Foà traf in der mittleren Zone der Rinde unter der Einwirkung verschiedener Agentien große Vakuolen an und im Innern derselben ziemlich dicke Körnchen, die sich durch Eosin rot färben ließen. Als Bonnamour die Nebennieren verschiedener Tiere nach der Weigert'schen Methode mit kupferhaltigem Hämatoxylin untersuchte, gelang es ihm in allen Fällen ein Sekretionsprodukt deutlich nachzuweisen, das bei den verschiedenen Tieren sowie in den verschiedenen Zonen der Rindensubstanz verschiedenartig ist. In jüngster Zeit hat Ciaccio eine Untersuchung über die Vorgänge der Zellenabsonderung in den Nebennieren der Wirbeltiere, vorzugsweise der Säugetiere, angestellt. Was die Rindensubstanz betrifft, so unterscheidet er Absonderungen, die dieser ganzen Substanz gemeinsam sind, charakterisiert durch Körper, die eine große Affinität für die sauren Farbstoffe des Anilins besitzen, die besonders zahlreich sind in der inneren Zone und außerordentlich reichlich in der Schwangerschaft und nach Injektionen von Nukleoproteid. Für diese Körnchen schlägt Ciaccio den Namen Oxyphile vor. Sodann unterscheidet er eigentliche Sekretionen in den einzelnen Zonen; in der mittleren Zone werden die Sekretionen durch eine Reihe von Körnchen dargestellt, welche gierig nach eisenhaltigem Hämatoxylin sind (siderophile Körner). In den Zellen der mittleren Zone fand er außerdem zahlreiche Vakuolen, die auf die nämliche Art wie die siderophilen Körnchen in der Schwangerschaft und nach Injektion von Nukleoproteiden sich vermehren.

Die von mir erzielten Resultate sind also ein neuer Beweis für die epitheliale sezernierende Natur der Zellen der Rindensubstanz der Nebennieren.

Was den Anteil betrifft, welchen der Kern der Rindenzellen an der Bereitung der Granulationen nimmt, welche ich im Cytoplasma dieser Zellen angetroffen habe, so kann ich nur das bestätigen, was von GALEOTTI und TRAMBUSTI nachgewiesen wurde, nämlich daß auch in diesem Falle die erste Bereitung der Granulationen im Kern vor sich geht, von dem aus sie nachher die Kernmembran passieren und in das Cytoplasma übergehen, welche Tatsache ich mit großer Deutlichkeit in den Schnitten von Fröschen und Kröten beobachtet habe, die mit Pilokarpin geimpft worden waren.

Auch BONNAMOUR gibt in seinen Untersuchungen über die Sekretion der Nebennieren eine gewisse Beteiligung des Kernes am Sekretionsprozesse zu.

Während im allgemeinen die Autoren darin einig sind, den Zellen der Rindensubstanz die Merkmale von sezernierenden Epithelelementen, d. h. von Drüsenzellen zuzuschreiben, existieren Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Natur der Markzellen. Nach GIACOMINI behalten die Markzellen oder chromaffinen Zellen (wenn man auch zugibt, daß sie von den Ausläufern des Sympathikus herstammen, wovon er sich nie unbedingt überzeugen konnte) nicht nur die Natur von Epithelien bei, sondern werden zu Zellen, welche eine besondere Substanz absondern, die sich ins Blutsystem ergießt. DIAMARE glaubt nicht, daß sich in den Markzellen spezielle metaplasmatische Produkte nachweisen lassen, sondern spricht sich dahin aus, daß die Marksubstanz der Nebennieren ein wahrer Epithelkörper von neutraler Herkunft sei. BONNAMOUR gelang es durch die weiter oben erwähnten Untersuchungen in den Zellen der Marksubstanz vermittels des kupferhaltigen Hämatoxylins deutlich Granulationen, wenn auch spärliche, nachzuweisen. Im Gegensatz zu dem, was GIACOMINI und VINCENT annehmen, daß die Markzellen sezernierende Zellen mit innerer Sekretion seien, ist KOHN der Ansicht, es seien weder Nervenzellen noch Epithelzellen, sondern besondere Zellen, die in keine Kategorie bekannter Elemente untergebracht werden könnten. Nach KOHN stammen die chromaffinen Zellen her vom embryonalen System der Sympathikusganglien, unterscheiden sich aber von den Ganglienzellen durch ihre weitere Entwicklung; er nennt Paraganglien alle aus diesen Zellen bestehenden Organe und behauptet, es fehle an irgend einem Kriterium, um diese letzteren als Drüsenepithelzellen klassifizieren zu können.

CIACCIO schreibt der Marksubstanz eine doppelte Sekretion zu, die eine unter der Form von basophilen Körnchen, die nachher in die Venen übergehen, die andere unter der Form von fuchsinophilen Körnchen. —

Auf Grund der einfachen Beobachtung meiner Präparate fühle ich mich nicht berechtigt, in endgültiger Weise über die Natur der Markzellen zu entscheiden. Durch Einwirkung der von mir verwendeten Reizmittel erlitten sie keine Modifikation. Die Zellen zeigten sich immer gleich reich an Körnchen sowohl in den Nebennieren der normalen Tiere als auch bei den mit den obenerwähnten Substanzen geimpften Tieren. Das Protoplasma dieser Zellen ist so mit Körnchen angefüllt, daß es schwer hält, eine Vermehrung der letzteren zu konstatieren. Dasselbe gilt von den im Kern enthaltenen Körnchen. Die Tatsache, daß in den venösen Sinus mitten unter den roten Körperchen eine Menge von Körnchen aufgefunden wurde, die denjenigen ähnlich sind, welche man in den Markzellen findet, und zwar in größerer Menge, als man sie normalerweise antrifft, könnte vielleicht den Gedanken an eine Steigerung der Aktivität der Markzellen aufkommen lassen. In der Tat stammen diese Körnchen, welche man in den venösen Einschnitten bald getrennt, bald zu Gruppen vereinigt antrifft, nach Carlier unzweifelhaft aus den Markzellen und wurden bisweilen von ihm beobachtet, als sie im Begriff waren, durch die Zellwand hindurchzugehen und sich in die Einschnitte zu ergießen. Auch Srdinko und Giacomini nehmen an, daß das Sekret der Markzellen der Nebennieren der Amphibien in die Blutbahnen übergehe, nachdem beide im Lumen der venösen Einschnitte in der Nähe des Endothels kleine Mengen granulöser Substanz beobachtet hatten, die sehr stark gefärbt werden konnte. Dasselbe nehmen Alexander und Manasse an bezüglich der Marksubstanz der Nebennieren der Säugetiere. Was ich mit Sicherheit behaupten kann, ist, daß die Markzellen eine deutlich granuläre Natur besitzen, wenn auch das Volumen und das Aussehen der Körnchen sich etwas von denen unterscheiden, die man in den wahren sezernierenden Zellen antrifft; ich kann nicht mit ebenso großer Sicherheit behaupten, daß sie als ein spezifisches Sekretionsprodukt der Markzellen aufzufassen seien.

Aus dem, was ich im vorhergehenden auseinandergesetzt habe, ergeben sich die folgenden

Schlußfolgerungen:

1. Infolge Injektion von Substanzen, die imstande sind, die Sekretion in den wahren und eigentlichen Drüsenorganen zu fördern (Pilokarpin, Nikotin), und von Substanzen, die als toxische Produkte des Stoffwechsels angesehen werden müssen (Xanthin, Leucin, Taurocholsäure), bemerkt man in den Rindenzellen der Nebennieren der Kröten und der

Frösche eine Vermehrung der Metaplasmakörnchen, welche unter normalen Verhältnissen im Cytoplasma und im Kern dieser Zellen enthalten sind.

Diese Vermehrung ist größer oder geringer je nach den verschiedenen Substanzen, die man verwendet.

2. Die Markzellen sind nicht merklich verändert.

3. In einigen Fällen kann man eine Steigerung der Menge der Körnchen beobachten, die sich unter normalen Verhältnissen im Lumen der venösen Sinus befinden, was man als den Ausdruck einer gesteigerten sekretorischen Tätigkeit dieser Zellen erklären kann, da die meisten Autoren annehmen, daß die Körnchen, welche man in den venösen Einschnitten antrifft, aus den Markzellen stammen.

Literaturverzeichnis.

Die vollständige Bibliographie über die Nebenniere findet man bis 1896 in der Monographie von

Petit, Recherches sur les capsules surrenales, Journal de l'anatomie et de la physiologie.

Über die Bibliographie der Nebennieren der Amphibien siehe die Arbeit von

Giacomini, Sopra la fine struttura delle capsule surrenali degli anfibi e sopra i nidi cellulari del simpatico di questi vertebrati, Siena 1902.

Ciaccio, Sopra una nuova specie di cellula nelle capsule surrenali degli anuri, Anatomischer Anzeiger Bd. 23 Nr. 4—5.

—, Sui processi di secrezione cellulare nelle capsule surrenali dei vertebrati, Anat. Anzeiger Bd. 23 Nr. 16—17.

Bonnamour et Policard, Sur la graisse dans la capsule surrenale de la grenouille, Comptes rendus des Séances de la Soc. de Biologie T. LV p. 471.

Bonnamour, Recherches histologiques sur la secretion des capsules surrénales, Comptes rendus de l'Association des Anatomistes, Montpellier 1902.

Vassale e Zanfrognini, Sugli effetti dello svuotamento della sostanza midollare delle capsule surrenali, Atti del I° Cogresso della Società Italiana di Patologia in Torino 1902. Riforma medica No. 252 1902. Società medico Chirurgica di Modena 13 Febbrajo 1903.

Kohn, Die Paraganglien, Arch. f. mikr. Anatomie 1903.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VIII.

(KORISTKA, Obj. $^1/_2$ homog. Immers. Ok. 3.)

Fig 1. Nebenniere einer normalen Kröte. *a* Rindensubstanz, *b* Marksubstanz.

Fig. 2. Eine Rindenzelle von einem mit Nikotin vergifteten Frosche. — Cytoplasma mit Vakuolen. — Fuchsinophile Körnchen im Cytoplasma und innerhalb des Kerns.

Fig. 3. Kleiner Schlauch von Rindensubstanz eines mit Taurocholsäure geimpften Frosches. *a* Sommerzellen, *b* Durchschnitt eines Nierenkanälchens. Die Zellen sind mit fuchsinophilen Granulationen ausgefüllt.

Fig. 4. Ein venöser Sinus mit zahlreichen Körnchen. *a* Rindensubstanz, *b* Markzellen, *c* Sommerzellen.

VII.

Mikroskopische Untersuchungen über die Sekretion des Pankreas bei entmilzten Tieren.

Von

Dr. N. Tiberti,
Assistent.

Aus dem Institut für allgemeine Pathologie in Florenz
(Direktor: Prof. A. Lustig).

Hierzu Tafel IX.

Allgemein bekannt ist die Theorie von M. Schiff [1]) über den überwiegenden Anteil, den die Milz an der Bereitung des proteolytischen Ferments der Pankreasdrüse nimmt. Indem er sich auf die Beobachtungen früherer Autoren stützt, welche die Vergrößerung des Volumens der Milz durch Kongestion während der ersten Stunden, die auf die Darreichung der Nahrung folgen, sowie gleichzeitig die Steigerung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes konstatiert hatten, wollte Schiff erforschen, ob zwischen den beiden Erscheinungen ein Zusammenhang der Unterordnung besteht in dem Sinne, daß die kongestionierte Milz in den Kreislauf ein Material ergösse, welches vom Pankreas zur Bildung des Trypsins verwendet würde. Indem er die Albumin (Eiweiß) verdauende Kraft des Pankreassaftes von einem normalen und von einem entmilzten Hunde erprobte, erhielt er Resultate, die in seinem Geiste nicht den geringsten Zweifel bezüglich des Einflusses der Milz auf die verdauende (proteolytische) Tätigkeit des Pankreas hinterließen. Trotz der Evidenz dieser Ergebnisse rief die Tatsache, daß es für ein Organ möglich ist, eine entfernte Wirkung auf ein anderes auszuüben, unter den Physiologen Zweifel hervor, besonders nach der Entdeckung des Zymogenotryptikums durch Heidenhain; und es entstanden auf dem

---

[1]) Schiff, Leçons sur la physiologie de la digestion, Genève 1868.

Felde der Wissenschaft zwei Parteien, von denen die eine SCHIFF's Theorie bekämpfte, die andere ihr günstig gesinnt war. Der Führer der letzteren war HERZEN[1]), der in einer Reihe von exakten Arbeiten die Theorie seines Meisters tapfer verteidigte. Er wies darauf hin, daß die „Substantia splenica", welcher SCHIFF einen so großen Anteil an der Entstehung des proteolytischen Ferments des Pankreas und selbst in bestimmterer Weise die Umbildung des Protrypsins in Trypsin zuschrieb, in der großen Klasse der internen Sekretionen untergebracht werden müsse.

Nach HERZEN bildet sich das Protrypsin fortwährend und häuft sich im Pankreas unabhängig von irgendwelcher Einwirkung der Milz an; jedoch findet die Umwandlung des Protrypsins in aktives Trypsin nur durch Einfluß der Milz statt und im Verhältnis zum Grade der Kongestion dieses Organs.

Die Substanz, welche die Milz während der Zeit ihrer Kongestion hervorbringt und welche die obenerwähnte Umgestaltung bewirkt, ergießt sich vermittelst der Vena splenica in den Kreislauf; im Blute dieser Vene trifft man sie bei den Tieren an während der Zeit der Verdauung. HERZEN wies nach, daß der Pankreasaufguß eines fastenden Hundes, der reich an Protrypsin ist, mit sterilem destilliertem Wasser verdünnt und durch ein gleiches Quantum von Milzaufguß vermehrt eine starke Fähigkeit erlangt, Eiweiß und Fibrin zu verdauen, welche Fähigkeit er zuerst nicht besaß.

Offenbar arbeiteten diejenigen unter den Forschern, welche die Lehre SCHIFF's bekämpften, als sie seine Experimente wiederholten und zu entgegengesetzten Resultaten gelangten, nicht unter denselben Bedingungen wie er.

In jüngster Zeit unternahmen GACHET und PACHON[2]) eine Reihe von Experimenten mit der Absicht, die Theorie von SCHIFF und HERZEN über die funktionelle Drüsenverbindung der Milz und des Pankreas in dem Sinne zu beweisen, daß die Milz einen Einfluß auf die Umbildung des Zymogens des Pankreas ausübt, indem ihr Sekret das inaktive Ferment in ein aktives umwandelt. Aus den sehr genauen Experi-

---

[1]) HERZEN, Nouvelles recherches rélatives à l'influence de la rate sur le suc pancréatique, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1871. Influence de la rate sur la digestion, Revue scientifique, Paris 1882. Über den Einfluß der Milz auf die Bildung des Trypsins, Arch. f. d. ges. Physiol. 1883. Über den Rückschlag des Trypsins zu Zymogen unter dem Einfluß der Kohlevergiftung, Arch. f. d. ges. Physiol. 1883. Beiträge zur Physiologie der Verdauung, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 84. Influence de la rate sur la digestion pancréatique, Revue médicale de la Suisse 1887. Le jeune, le pancréas et la rate, Arch. de Physiol. I. Rate et pancréas, Société de Biologie, Paris 1893. Beiträge zur Physiologie der Verdauung, Bonn 1900.

[2]) GACHET et PACHON, Nouvelles expériences sur la secrétion interne de la rate à fonction pancréatogène, Arch. de Physiologie 1898.

menten dieser Autoren ergibt sich, daß die Milzsubstanz mit pankreatogener Funktion rechtmäßig als eine wahre interne Sekretion betrachtet werden kann. Wird sie in die Gefäße eines entmilzten Tieres injiziert, so beeinflußt sie nach und nach in elektiver Weise das Pankreas, indem sie das Protrypsin des letzteren in Trypsin umwandelt.

Erst kürzlich noch haben PREVOST und BATTELLI[1]) das Studium dieser Frage wieder aufgenommen und dabei die besten experimentellen Bedingungen in Anwendung gebracht. Von mehreren Hunden, die approximativ von derselben Größe waren, wurde einer nüchtern getötet, ein zweiter, während er sich in dem Stadium der Verdauung befand, der dritte hatte einige Wochen zuvor die Splenektomie durchgemacht; ein vierter Versuch wurde mit einem entmilzten Hunde angestellt, indem man der Pankreasverdauung einen Brei von kongestionierter Milzsubstanz hinzufügte, die einem normalen verdauenden Hunde entnommen war. Die Präparation des Pankreas und die künstliche Verdauung wurde auf folgende Weise vorgenommen: Der Hund erhielt nach 30—36stündigem Fasten ein Kilo wohl zerriebenes Pferdefleisch und wurde nach 6 Stunden getötet. Dann wurde das Pankreas entfernt, mit Glasstaub zerrieben, dem Borwasser hinzugesetzt worden war, und auf 2 Stunden in den Ofen gebracht bei 39°. Zwei Proben dieser Flüssigkeit, eine jede von 30 ccm., wurden abgesondert und in den Ofen gebracht bei 39°, nachdem einer jeden ein Würfel Eiweiß von 1 ccm. hinzugefügt worden war.

Um das geeignete Milzpräparat herzustellen, nahmen die Autoren die kongestionierte Milz eines zuvor gefütterten Hundes, schnitten sie in kleine Stücke und verwandelten sie hierauf in einen Brei, der nach Hinzufügung von Borwasser 6 Stunden lang in den Ofen gebracht wurde bei 37°. PREVOST und BATTELLI trugen Sorge dafür, daß sie das Pankreas nur 2 Stunden lang macerieren ließen, um zu vermeiden, daß das Zymogen in Trypsin verwandelt würde, und erhielten Resultate, welche die von SCHIFF und HERZEN vollständig bestätigten. Sie sahen, daß bei dem Versuch mit Pankreas vom fastenden Hunde die Verdauung des Eiweißes erst in der 17. Stunde beginnt und nach 48 Stunden kaum beendet ist. Bei dem Versuch mit Pankreas vom verdauenden Hunde begann die Verdauung des Albumins in der 3. Stunde und hörte nach 24—30 Stunden auf. Die mit dem Pankreas des entmilzten Hundes ausgeführten Verdauungsproben verhielten sich wie diejenigen mit dem Pankreas des fastenden Hundes, wenn kein Extrakt von kongestionierter Milz hinzugefügt wurde, die einem verdauenden Tiere entnommen war. Auf Grund dieser Resultate kann man die Frage des Einflusses der

---

[1]) PREVOST et BATTELLI, Exper. relatives au rôle de la rate dans la digestion pancréatique de l'albumine, Revue méd. de la Suisse Romande 1901.

Milz bei der Pankreasverdauung des Eiweißes als endgültig gelöst betrachten, in dem Sinne, daß in der Milz eine interne Sekretion mit pankreatogener Funktion existiert.

Als ich die Literatur über diese wichtige Frage durchlas, fiel mir auf, daß, während vom physiologischen Standpunkte aus viele Untersuchungen angestellt worden waren, um den Einfluß der Milz auf das Pankreas zu beweisen oder in Abrede zu stellen, sehr wenig vom histologischen Standpunkte aus geschehen war. Die wenigen in dieser Hinsicht angestellten Untersuchungen stammten aus einer etwas weit zurückliegenden Zeit, als die Methoden mikroskopischer Forschung noch sehr primitiv waren. Im November des vergangenen Jahres nahm ich mir deshalb vor, vom histologischen Gesichtspunkte aus zu untersuchen, wie es sich mit der Pankreassekretion bei den entmilzten Tieren verhält, und mich dazu der besten Färbungsmethoden zu bedienen, welche die mikroskopische Technik uns zur Verfügung stellt. Unter diesen gab ich den Vorzug der Methode Galeotti zur Färbung der Körnchen, einer Methode, welche bei anderen Untersuchungen über die Funktionen sich mir bei dieser Art von Studien als die beste erwiesen hatte.

Allerdings mußte ich mich bei diesen und anderen Ermittlungen mehrmals der Methode Biondi-Heidenhain bedienen, aber niemals gelang es mir, mit dieser die feinsten Granulationen so deutlich und klar nachzuweisen, wie mit der Methode Galeotti. Sie verlangt gewiß, wie alle etwas komplizierten Methoden, eine gewisse Übung von Seite desjenigen, der sie anwendet, und bisweilen muß man irgend einen Mißerfolg beklagen, der vielleicht mehr als allem anderen der mangelhaften Fixierung des Materials zuzuschreiben ist. Geraten aber die Präparate gut, so zeigen sie eine Klarheit, die man nur sehr schwer durch andere Methoden erreichen kann.

Ich hatte mich also zu diesen Untersuchungen entschlossen, als ich im Dezember 1902 in der Gazetta medica italiana den kurzen Bericht über eine Mitteilung las, welche Dr. Fichera in der ersten Versammlung der italienischen Pathologen gemacht hatte, die zu Turin im Oktober desselben Jahres abgehalten worden war. Dr. Fichera hatte in der erwähnten Versammlung die Resultate seiner Untersuchungen über die Modifikationen dargelegt, welche das Pankreas bei den entmilzten Tieren erleidet. Die Lektüre dieser Mitteilung machte mich nicht abwendig von den Forschungen, die ich unternommen hatte, ohne Kenntnis von dem zu haben, was Fichera geleistet hatte; sie war für mich eher ein Anreiz, sie fortzusetzen, da ich überzeugt war, daß sie des Interesses nicht entbehren würden auch bei der Annahme, daß ich zu denselben Schlußfolgerungen gelangte wie der genannte Autor. Und nun, nachdem

Fichera's Arbeit vollständig erschienen ist[1]), gebe ich die von mir erlangten Resultate bekannt, die namentlich hinsichtlich dessen, was sich auf die Granularsekretion der Drüsenzellen des Pankreas bezieht, vollständig die Beobachtungen Fichera's bestätigen.

Vor allem halte ich es jedoch für angezeigt, in Kürze über die von diesem Autor angestellten Experimente und die von ihm erreichten Resultate zu berichten, indem ich den Leser auf seine fleißige Arbeit verweise auch hinsichtlich dessen, was die vollständige Bibliographie des Gegenstandes betrifft.

Fichera führte seine Untersuchungen an neun Hunden aus, die in drei Reihen abgeteilt waren. Die erste Reihe umfaßte drei Hunde, welche 48 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme getötet wurden. Zur zweiten Reihe gehörten drei Hunde, welche im ersten Zeitabschnitt der Verdauung resp. 6 Stunden nach Darreichung der Speise getötet wurden. Die drei Hunde der letzten Reihe wurden im zweiten Zeitabschnitt der Verdauung resp. 16 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme getötet. Die Hunde wurden 7, 15, 30, 45 Tage nach der Exstirpation der Milz getötet. Bei jeder Reihe trug der Autor Sorge dafür, das zu vergleichen, was er an normalen Hunden beobachtete, die denselben Bedingungen unterworfen worden waren, wie die der Milz beraubten.

Bei den Hunden aller drei Reihen bemerkte er nie irgend einen Unterschied der Struktur zwischen den sezernierenden Zellen der Alveolen des Pankreas der normalen und der entmilzten Hunde. Das histologische Aussehen der sezernierenden Pankreaszellen zeigt während der verschiedenen Zeitabschnitte der Verdauung und im Zustande des Fastens dieselben Modifikationen bei den entmilzten wie bei den normalen Tieren. Man kann daher mit ausreichender Begründung die Hypothese aufstellen, daß die Erzeugung des tryptischen Zymogens sich unabhängig von irgend welchem Einflusse der Milz vollzieht.

Nach Ansicht des Autors bieten die Langerhans'schen Inseln in den verschiedenen Stadien der Verdauung bei den entmilzten Tieren dieselben Modifikationen dar wie bei den normalen Tieren. Die Funktion dieser Inseln besteht wahrscheinlich in einer inneren Sekretion und zwar besonders im Hinblick auf den Mangel an Ausführungsgängen und die besondere Beziehung zu den Kapillaren. Diese Funktion wird keineswegs durch die Milz beeinflußt.

Der einzige schätzenswerte morphologische Unterschied zwischen der Struktur des Pankreas eines normalen und eines entmilzten Hundes besteht nach Fichera darin, daß das Sekretionsmaterial in den Ausscheidungsgängen bei normalen Hunden reichlich vorhanden ist, spärlich

---

[1]) Fichera, Untersuchungen über die Strukturveränderungen des Pankreas etc., Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie Bd. XXXIV Heft I 1903.

bei den entmilzten Hunden. Die Epithelzellen, welche die Ausführungsgänge des Pankreas bekleiden, hätten die Eigenschaft, eine Flüssigkeit abzusondern, die imstande wäre, das tryptische Zymogen in tryptisches Enzym zu verwandeln: bei den entmilzten Hunden erfolgte eine Störung in der Sekretionstätigkeit dieser Zellen, die mit einer Verminderung des Sekrets und teilweisem Verlust ihrer Eigenschaften verbunden wäre, d. h. derjenigen, welche sich durch die Verwandlung des Proferments in Ferment kundgäben. Mit anderen Worten, das Epithel der Ausführungsgänge des Pankreas ist nach Ansicht des Autors mit sezernierenden Eigenschaften ausgestattet. Die Milz bereitet namentlich während des Zeitraums der Verdauung ein oxydierendes Enzym, das sich während dieses Zeitraums in großer Menge in den Kreislauf ergießt: hieraus folgt eine besondere Funktion, welche sich den Veränderungen der Epithelien der Ausführungsgänge des Pankreas anschließt, im Lumen der Pankreasgänge. Hier zeigt es seine Tätigkeit, verwandelt die Zymogenkörnchen und ermöglicht so die Bildung des aktiven Pankreassaftes. Bei den entmilzten Hunden ist der Pankreassaft den Albuminoiden gegenüber inaktiv, da ja die Entfernung der Milz eine tiefgehende Störung der sezernierenden Eigenschaften der Epithelien der Ausführungsgänge hervorruft und der oben erwähnten Sekretion jede oxydierende Eigenschaft genommen hat.

Meine Experimente wurden an fünf Hunden ausgeführt, von denen einer 8 Tage nach der Entfernung der Milz getötet wurde, einer nach 15 Tagen, einer nach 1 Monat, einer nach 2 und einer nach 3 Monaten.

Die Untersuchungen wurden vervollständigt durch das Studium normaler fastender und verdauender Hunde.

Die Exstirpation der Milz wurde sehr leicht ausgeführt, indem ich das Tier auf dem Operationstische auf dem Bauche liegend befestigte und entsprechend der lateralen Wand des Bauches ca. 3 Finger breit seitlich von der Wirbelsäule und fast mit der letzteren parallel einen Einschnitt machte. Durch einen Schnitt durch die Haut, die Muskelschicht und das Peritoneum gelangt man auf diesem Wege viel besser zur Milz, als wenn man den Einschnitt in der vorderen Bauchwand vollzieht. Nachdem die Milz aus der Bauchhöhle herausgenommen ist, werden die Milzbänder und der Hilus der Milz sorgfältig sehr fest zusammengebunden. Dann wird mitten zwischen Ligaturreihen durchgeschnitten und die Milz abgetrennt.

Es folgt alsdann die Naht der einzelnen Schichten der Bauchwand. Alle Tiere ertrugen die Operation sehr gut; an den unmittelbar auf dieselbe folgenden Tagen waren sie etwas niedergeschlagen und nahmen etwas an Gewicht ab, kehrten aber sehr bald zu normalen Bedingungen zurück. Ehe sie zu Experimentierzwecken geopfert wurden, in ver-

schiedenen Zeitabständen nach der Splenektomie, wie oben erwähnt, erhielten die Tiere ein Pfund mageres, gut zerriebenes Fleisch. Gewöhnlich tötete ich die Tiere $3^1/_2$ Stunden nach der Einführung der Nahrung, da mir dies als der geeignetste Moment erschien, um die Alveolarzellen im Maximum ihrer sezernierenden Tätigkeit anzutreffen. Wäre die Beobachtung später vorgenommen worden, so hätte ich die Zellen arm an Körnchen angetroffen, da letztere sich in die Ausscheidungswege ergossen haben würden.

Nach erfolgter Tötung des Tieres wurden kleine Pankreasfragmente herausgenommen und in FLEMMING'scher, HERMANN'scher Flüssigkeit, sowie in gesättigter Sublimatlösung fixiert. Als Färbungsmethode verwendete ich, wie gesagt, fast ausschließlich die Methode GALEOTTI, welche der Hauptsache nach besteht in: Färbung der (sehr feinen) Schnitte, die vorher am Deckglas angeklebt werden, mit einer gesättigten Lösung von saurem Fuchsin in Anilinwasser; Waschung in fließendem Wasser; schnellem Übergang in eine gesättigte Pikrinsäurelösung, der ein gleiches Volumen 75° Alkohol hinzugefügt ist; Waschung wie oben; Färbung mit einer hydro-alkoholischen Lösung von Methylgrün; Waschung in destilliertem Wasser; schneller Übertragung in kleine Gefäße, die absoluten Alkohol enthalten; Xylol; Balsam. Das Protoplasma der Zellen färbt sich grün, die Körnchen, der Nukleus und die Nukleoli färben sich rot.

Wenn ich unter dem Mikroskop bei starker Vergrößerung Pankreasschnitte von normalen und von entmilzten, nach vorausgegangener Darreichung von Fleischnahrung getöteten Hunden, wie ich es oben berichtet habe, untersuchte, so fand ich konstant das Protoplasma der Zellen der Alveolen reich an Körnchen verschiedener Größe, welche vorzugsweise in dem Teile der Zelle gelegen waren, der gegen das Lumen der Alveolen hin liegt (Taf. IX Fig. 1 u. 2).

Spärlich waren die Körnchen in dem entgegengesetzten Schnitt der Zellen, wo statt dessen das Protoplasma von Vakuolen durchsetzt ist, ein Zeichen der flüssigen Sekretion der Zellen. Der Nukleus ist zurückgedrängt an die Peripherie der Zellen, mit deutlich wahrnehmbarer Kernmembran, spärlichem chromatischen Netz und spärlichen Körnchen. Kurz, in den verschiedenen Pankreasdrüsen von entmilzten während der Zeit der Verdauung getöteten Hunden konnte ich an der Granularsekretion der Alveolen nichts beobachten, was von dem verschieden gewesen wäre, was im Pankreas eines normalen Hundes vor sich geht. Sowohl in dem einen als in dem anderen Falle zeigten sich die Körnchen in gleicher Anzahl, boten dieselbe Gestalt und dieselbe Veränderlichkeit in den Dimensionen und hatten endlich dieselbe Lage. Deshalb kann man mit vollem Rechte annehmen, daß die Milz gar keinen Einfluß hat auf die Granularsekretion der Alveolarzellen des Pankreas.

Auch die sog. LANGERHANS'schen Inseln schienen mir nicht im geringsten verändert, weder in ihrem Aussehen, noch in ihrem Volumen.

Was die Epithelzellen der Ausscheidungsgänge betrifft, so fand ich sie in allen Fällen sehr arm an Granulationen; ich konnte den morphologischen Unterschied nicht erkennen, den Fichera im Pankreas der der Milz beraubten Hunde im Gegensatz zum Pankreas der normalen angetroffen hat, das heißt das spärliche Vorhandensein von Körnchen im ersteren und eine ansehnliche Zahl im anderen Falle.

Damit beabsichtige ich nicht im geringsten die Resultate Fichera's abzuschwächen, weil ich nicht dieselben experimentellen Bedingungen eingehalten habe wie er. Soviel aber ist gewiß, daß in den Epithelzellen der Ausscheidungsgänge des Pankreas bei normalen Hunden und bei entmilzten Hunden, die $3^1/_2$ Stunden nach der Nahrungsaufnahme getötet werden, die Granulationen sich gleich spärlich vorfinden.

Aus den von mir beobachteten Tatsachen, die ich ganz kurz auseinandergesetzt habe, läßt sich als wichtigste Schlußfolgerung entnehmen, daß die Abtragung der Milz keinen Einfluß auf die Granularsekretion der Alveolarzellen des Pankreas ausübt.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IX.

(Koristka, $^1/_{12}$ homog. Immers. Ok. 3.)

Fig. 1. Pankreas eines normalen Hundes, $3^1/_2$ Stunden nach der Einführung der Nahrung getötet.

Fig. 2. Pankreas eines seit 2 Monaten entmilzten Hundes, $3^1/_2$ Stunden nach der Einführung der Nahrung getötet.

VIII.

Über Tuberkulose der Mitralklappe und der Aorta.

Von

Dr. Johannes Witte,

Assistent am pathol.-anatom. Laboratorium des städt. Krankenhauses I zu Hannover.

Aus dem pathol.-anatom. Laboratorium des städt. Krankenhauses I zu Hannover (Prosektor Dr. H. Stroebe).

Trotz spezieller genauer Beobachtung und wiederholter mikroskopischer Untersuchung verdächtiger Fälle war es bisher nicht möglich gewesen bei dem ziemlich reichen Sektionsmaterial tuberkulöser Leichen des Krankenhauses I zu Hannover einen Fall von tuberkulöser Endokarditis festzustellen. Erst am 31. VIII. v. J. kam ein Fall zur Sektion, welcher makroskopisch auf den ersten Blick als Klappentuberkulose imponierte und mikroskopisch in eklatanter Weise den Befund einer reinen, tuberkulösen Endokarditis der Mitralklappe aufwies. Unter einer reinen tuberkulösen Klappenendokarditis soll verstanden sein: eine auf bisher gesunder Klappe entweder durch direkte Ansiedlung auf dem Endokard oder durch hämatogene Infektion von den Ernährungsgefäßen der Klappe aus hervorgerufene tuberkulöse Erkrankung derselben, also vor allen Dingen nicht eine Endokarditis, welche durch Ansiedlung von Tuberkelbazillen in vorher vorhandenen thrombotischen Auflagerungen und älteren Vegetationen und somit durch eine sekundäre, tuberkulöse Infektion derselben bedingt ist.

Die Literatur[1]) über Herztuberkulose im allgemeinen, Endokardtuberkulose im besonderen ist nicht gering, namentlich ist von französischer Seite manche Arbeit über dieses Gebiet veröffentlicht worden,

---

[1]) Siehe Literaturverzeichnis am Schluß.

doch ist es erforderlich, das zu Gebote stehende Literaturmaterial einer genauen Sichtung zu unterziehen, um die Fälle reiner tuberkulöser Endokarditis einwandsfrei zusammenzustellen.

Man kann von vornherein die Fälle von Endokardtuberkulose ausschließen, in denen es sich um den Durchbruch von tuberkulösen Herden des Myokards in das Endokard mit sekundärer Erkrankung desselben handelt (z. B. v. GENERSICH (15), HIRSCHSPRUNG (22), SCHÜRHOFF (39), LUEKEN (31)), man kann ferner die Fälle von Tuberkulose des Wandendokards ausschließen (WEIGERT (45), SCHUCHHARDT (38)) und man kann endlich auch die Fälle übergehen, welche als tuberkulöse Erkrankungen in Herzthromben sichergestellt sind (LETULLE (27), LANCERAUX (26), AUCHÉ-CHAMBRELENT (2), KOTLAR (34), BIRCH-HIRSCHFELD (6), ein Fall von LEYDEN (28)).

Bei der kritischen Beurteilung der Fälle von Klappentuberkulose ergibt sich nun eine große Schwierigkeit. Dieselbe beruht auf der leider oft unvollkommenen Beschreibung, sei es des histologischen Bildes, sei es des bakteriologischen Befundes. Entweder fehlen der eine Teil oder gar beide, es werden nur kurze Angaben gemacht, die ein durchaus subjektives Urteil des Beobachters wiederspiegeln, ohne genauere Anführung des Verhaltens der Auflagerungen, des Klappengewebes, der elastischen Elemente und des Fibrins, ohne bestimmte Angaben über den Befund der Tuberkelbazillen, namentlich ob dieselben nur an der Oberfläche der Auflagerungen, ob sie im Innern derselben oder auch im Klappengewebe selbst gefunden wurden. Denn erst nach Würdigung dieser Verhältnisse ist ein Schluß gestattet, ob die Bazillen tatsächlich mit den beobachteten Klappenveränderungen in ursächlichem Zusammenhang stehen, oder ob sie nur als ein zufälliges, sekundär hinzugetretenes Moment anzusehen sind. Aus dem Verhalten der elastischen Elemente ist es möglich, das Klappengewebe gegen tuberkulöse Auflagerungen abzugrenzen, auch wenn selbst die Klappe schon intensiv an dem käsig-nekrotischen Krankheitsprozeß beteiligt sein sollte, da auch dann die elastischen Gewebselemente noch lange relativ gut erhalten fortbestehen können. Aus dem Befunde von Fibrin ist es eventuell möglich, auf die Anwesenheit von Thrombosen zu schließen und damit die Frage nach der primären oder sekundären Natur der tuberkulösen Klappenerkrankung zu beantworten. — Immerhin soll jedoch der Versuch unternommen werden, die vorhandenen Fälle auf ihre Berechtigung, den Namen einer wahren tuberkulösen Endokarditis zu tragen, zu untersuchen.

Zwei Arbeiten sind kurz erledigt, die eine von TEISSIER (43) und die andere von BIONDI (5), da beide Autoren vergeblich bei Endokarditiden tuberkulöser Individuen nach tuberkulösem Gewebe wie nach Tuberkelbazillen forschten. In die Zeit vor Entdeckung des Tuberkelbazillus fällt ein Fall von PERROUD (34), dessen angeblich tuberkulöse Endokarditis der Mitralklappe jedoch, offenbar mit Recht, von ÉTIENNE (14)

als nicht spezifisch angesehen wird. Befunde ohne Bazillen haben veröffentlicht: ÉTIENNE (14), GIRODE [1]), TRIPIER (44) und HANOT (18). ÉTIENNE stellte im Ganzen fünf Fälle zusammen, deren erster eine Endokarditis der Mitralis, Tricuspidalis und Aortenklappe, der zweite eine solche der Atrioventrikularklappen darstellt, die übrigen sämtlich die Mitralis betreffen. Von den ersten beiden Fällen impfte ÉTIENNE mit positivem Erfolg auf Meerschweinchen. In keinem gibt er ein Resultat histologischer Untersuchung. ÉTIENNE's Fälle sind daher, zumal auch Tuberkelbazillen im Gewebe der Auflagerungen nicht nachgewiesen wurden, nicht geeignet, einer Kritik bezüglich der Genese und Art der tuberkulösen Prozesse an den Klappen Anhaltspunkte zu bieten. In den beiden ersten, erfolgreich überimpften Fällen ist ein Aufschluß über das Verhältnis der Tuberkelbazillen zur Klappenerkrankung nicht gegeben. Der dritte Fall endlich verliert noch dadurch an Wert, daß nicht Tuberkelbazillen, sondern andere Stäbchen gefunden wurden, deren Art nicht näher bestimmt werden konnte. —

Ähnlich steht es mit einem von GIRODE angegebenen Fall von starker ulceröser Endokarditis der Trikuspidalis bei tuberkulöser Pneumonie. Es fehlen nicht nur alle histologischen Notizen, es fehlt nicht nur der Nachweis des Tuberkelbazillus, sondern es fehlt auch die Untersuchung auf andere Bakterien.

HANOT hat vier Fälle von Endokarditis bei Tuberkulose beobachtet, sämtlich ohne den Nachweis von Bacillen. Er, wie auch LONDE und PETIT (30), unterscheidet eine granulöse Form von einer ulcerösen.

Ein wichtiger Fall ist der von TRIPIER veröffentlichte, welchen BENDA neben den seinigen als zweifellose tuberkulöse Endokarditis ansieht. Es handelt sich um ein Knötchen von $^1/_2$ mm Durchmesser, welches bei der mikroskopischen Untersuchung der Mitralis unter dem einen Segel der Klappe zwischen zwei Sehnenfäden festsitzend gefunden wurde. Neben einer verrukösen Endokarditis der Mitralklappe fand sich bei dem 14 jährigen Patienten eine tuberkulöse Meningitis, Miliartuberkulose der Lungen, des Peritoneums, der Leber und Nieren. Das Knötchen bestand aus einem kompakten Zentrum von feingranulierter Beschaffenheit, enthielt typische Epitheloid- und Rundzellen, Riesenzellen, ein feines Netz einer fibrinösen Substanz und ein äußerst zartes Retikulum. Die verruköse Endokarditis bot das Bild einer typischen Entzündung mit Bildung von Granulationsgewebe in verschiedenen Stadien der bindegewebigen Organisation, zeigte aber auch an einzelnen Stellen der Oberfläche dieselbe fibrinöse Substanz („exsudat albumino-fibrineux") wie das Knötchen, dieselbe feinkörnige Granulierung mit nur wenigen gut färbbaren Zellen. Tuberkelbazillen wurden nicht gefunden. Bezüglich der Herkunft der das Knötchen zusammensetzenden

---

[1]) Erwähnt bei ÉTIENNE.

Zellelemente ist TRIPIER der Ansicht, daß dieselben den weißen Blutzellen entstammen, da es nicht möglich war, den Einwanderungsweg von der Klappe entstammenden Zellen, noch auch eine Identität von solchen und den Knötchenzellen zu beweisen. Am Ansatzort des Knötchens zeigte sich nur eine geringfügige Rundzelleninfiltration der Klappe, die auch an ferner gelegenen Partieen derselben bestand.

TRIPIER hält die feinkörnige zentrale Substanz des Knötchens nicht für Nekrose, sondern für Exsudat, und identifiziert Knötchen und Endokarditis miteinander, beide als durch tuberkulöse Infektion entstanden. Daß es sich bei dem kleinen Knötchen um einen Tuberkel handelt, scheint nach der Beschreibung TRIPIER's ziemlich sicher zu stehn, wenn auch keine Bazillen in ihm gefunden wurden; mißlingt es doch manchmal, in typisch tuberkulösem Gewebe die Erreger der Krankheit mikroskopisch nachzuweisen! Die „Substance albumino-fibrineux“ gibt jedoch zu dem Verdacht Anlaß, daß das Ganze nur ein aufgelagerter Thrombus mit sekundärer tuberkulöser Erkrankung ist. Denn einmal ist es immerhin möglich, daß diese fibrinöse Substanz eben nur der Überrest des (von wucherndem Gewebe durchwachsenen) thrombotischen Fibrins ist, andrerseits ist die Mitbeteiligung des Klappengewebes am Ansatz des Knötchens eine derart geringgradige, daß die Diagnose: Endokarditis dort etwas in Zweifel gezogen werden muß. Betreffs des ersteren Punktes ist allerdings über einen bloßen Verdacht nicht hinauszukommen, da in käsig nekrotischen Gebieten Fibrin sehr häufig gefunden wird, als Ausdruck der dort stattfindenden Koagulationsnekrose. Bezüglich des zweiten Punktes aber ist von großer Bedeutung, daß die Mitbeteiligung der Klappe selbst hier außerordentlich gering ist. TRIPIER erwägt daher die Möglichkeit, daß das g a n z e Knötchen vom Ort seiner Entstehung auf dem Blutwege verschleppt wurde und sich in toto an der Klappe festsetzte. TRIPIER schließt diese Möglichkeit jedoch aus, indem er annimmt, daß der Zusammenhang der Zellen im Knötchen beim Losreißen oder im Blutstrom nicht dauernd hätte bestehen können. (Die Fibrinfäden und das erwähnte Reticulum wären vielleicht imstande gewesen, einen solchen zu bewirken? D. Verf.) Der Befund ist also auch hier kein absolut sicherer. Dem ganzen Bilde nach ist der Verdacht einer thrombotischen Bildung nicht von der Hand zu weisen. Zu erwähnen wäre noch, daß die dem Knötchen ähnlichen Bezirke der Klappenendokarditis des typischen Aufbaues von tuberkulösem Gewebe entbehren, daher wohl als nicht spezifisch tuberkulös anzusehen sind.

Den Fällen von Endokarditis o h n e nachgewiesene Tuberkelbazillen reihen sich naturgemäß diejenigen m i t dem Nachweis derselben an. Zuerst ist das Vorkommen von Tuberkelbazillen in endokarditischen Auflagerungen erwähnt von HELLER (20) und KUNDRADT (25), doch wird von VON RECKLINGHAUSEN (35) der ursächliche Zusammenhang der Bazillen mit der Endokarditis bestritten. In den oberflächlichen Lagen

von endokarditischen Bildungen haben ferner Bazillen nachgewiesen: Lion (29), Cornil und Babes (10), Londe und Petit (30). Letztere impften, wie auch Courmont (11), erfolgreich auf Meerschweinchen über. Alle diese Befunde von Bazillen an der Oberfläche beweisen natürlich nie die tuberkulöse Natur der Endokarditis, sondern sie stellen nur zufällige Anschwemmungen von Bazillen aus dem Blut fest. Von deutschen Arbeiten ist zuerst die von Burkhardt unter Birch-Hirschfeld (6) angefertigte zu erwähnen. Burkhardt untersuchte fünf Fälle von Klappenendokarditis bei Tuberkulösen, fand in drei Fällen Tuberkelbazillen, nur in einem Fall einen Aufbau der Klappenvegetationen aus Tuberkeln in den tieferen Lagen mit charakteristischen Riesenzellen. Im Jahre 1896 veröffentlichte v. Leyden (28) vier Fälle von Bazillenbefunden bei Endokarditis. Der erste Fall ist durch eine alte, offenbar rheumatische Endokarditis kompliziert und außerdem Mischinfektion, da auch Diplokokken vorhanden waren, im zweiten fand sich ein „tuberkelartiges" Knötchen ohne Riesenzellen, einmal im Schnitt Bazillen in demselben, einmal in seiner Nähe. Der dritte Fall entbehrt jedes histologischen Befundes, der letzte betrifft einen Thrombus und ist schon anderen Ortes angeführt. Da eine eingehende Beschreibung des histologischen Bildes und des Bazillenbefundes fehlt, sind die Fälle v. Leyden's einer näheren Kritik bezüglich der Bedeutung des Bazillenbefundes und der Frage etwaiger echter Klappentuberkulose nicht zugänglich.

Wesentlich klarere Ergebnisse liefert die Arbeit Benda's (3, 4), welcher zwei Fälle von Klappentuberkulose veröffentlicht. Im ersten handelt es sich um eine Endokardtuberkulose der Aortenklappen und des Aortensegels der Mitralis. Beide waren mit käsigen Polypen besetzt, zwischen denen noch feine käsige Höcker und Wulstungen lagen. Die käsige Entzündung hatte die Herzwand durchsetzt und war bis unter das Epikard vorgedrungen. Benda schließt diesen Weg der Wanderung aus dem größeren Alter und der größeren Intensität der Erscheinungen am Endokard und den frischeren am Epikard, gibt aber zu, daß ein absolut sicherer Beweis für seine Annahme nicht erbracht werden könne. Der zweite Fall, eine Mitralistuberkulose, ist durch eine ältere Endokarditis kompliziert, auf deren Boden sich die spezifisch tuberkulöse Erkrankung sekundär entwickelte. In beiden Fällen fand Benda zahlreiche Tuberkelbazillen, teilweise in förmlichen Reinkulturen, die makroskopische Sichtbarkeit nach der Färbung gewannen.

Experimentelle Untersuchungen hat Michaelis (33) angestellt, indem er Kaninchen von der Karotis aus die Aortensegel wiederholt durchstieß und nach Verlauf von 2 Stunden Tuberkelbazillen in eine Ohrvene injizierte. Nach 3—6 Wochen waren die Tiere zugrunde gegangen und boten das Bild einer verukösen Endokarditis der Aortenklappe und in den Auflagerungen Tuberkelbazillen, teils einzeln, teils in größerer Menge. Nur in einem Fall fand sich in der Mitte der Auflagerungen

ein typischer Tuberkel mit Bazillen. Zur Erklärung der Genese der menschlichen Endokarditis tuberkulosa und ihrer Beziehung zu den Klappenthromben sind diese Experimente nur mit großer Reserve zu verwerten, denn eine derartig schwere traumatische Klappenläsion ruft alsbald auf den vom Endokard entblößten Partieen thrombotische Niederschläge hervor, und daß sich bei einer Überschwemmung des Blutes mit Tuberkelbazillen solche auch in den Thromben festsetzen, ist nur natürlich. Der Prozeß entspricht also wohl nicht einer primären selbständigen Endokarditis tuberkulosa.

In neuester Zeit haben in Frankreich Forscher Fälle von tuberkulöser Endokarditis erwähnt, welche ich aber einer näheren Kritik nicht unterziehe, da sie mir nur als kurze Vorträge in medizinischen Gesellschaften vorlagen. Sie sollen jedoch der Vollständigkeit halber genannt werden. Braillon (40) erwähnt einen Fall von angeblich primärer und isolierter Endokardtuberkulose, bei der schon in vivo Tuberkelbazillen im Blut nachgewiesen werden konnten und darauf die Diagnose einer tuberkulösen Endokarditis begründet wurde. Keine sonstigen tuberkulösen Erkrankungen im Körper. Eine bazillenhaltige Endokarditis bei Lungentuberkulose wird auch von Vaquez (40) erwähnt. Barbier (40) hat positive Inokulationen von endokarditischen Auflagerungen ausgeführt und behauptet, daß bei tuberkulösen Kindern in 80 % der Fälle Endokarditiden bestünden. Ferrand (41) endlich hat bei Milztuberkulose Endokarditis tuberkulosa gefunden ohne Lungentuberkulose, mit Bazillen im Blut.

Überblicken wir die referierte Literatur, so können wir aus der großen Zahl zweifelhafter Fälle von tuberkulöser Endokarditis als wahrscheinlich zur reinen Endokarditis tuberkulosa gehörend herausnehmen: einen Fall von Benda, einen von Burkhardt und vielleicht den Fall Tripier, bei welchem allerdings der Bazillenbefund fehlt.

Der uns zur Verfügung stehende Fall betrifft eine 40 jährige Patientin, welche auf der chirurgischen Station des Krankenhauses I zu Hannover (Prof. Schlange) am 30. 8. 03 starb und am 31. 8. obduziert wurde.

Die Sektion (Dr. Stroebe) ergab eine chronische Coxitis tuberculosa dextra (mit Resektion des Schenkelkopfes chirurgisch behandelt und seit $1^1/_4$ Jahren bestehend); ausgedehnte Lymphdrüsentuberkulose im Becken besonders rechts und vor der unteren Wirbelsäule sowie hinter dem Magen mit Drüsenpaketen, deren einzelne z. T. ausgedehnt verkäste Knoten bis walnußgroß waren. In sämtlichen Lungenlappen fanden sich bei im allgemeinen erhaltenem Luftgehalt des Gewebes in mäßiger Anzahl derbe bis über hanfkorngroße graue und gelbe käsige Knötchen, die zum Teil aus kleineren Knötchen konfluiert waren. Die Unterlappen waren weniger erkrankt als die oberen Teile der Lunge, die Spitzen wiesen keine älteren Erkrankungsherde auf. Die Bronchialdrüsen waren nicht vergrößert. Auf

der gesamten Bauchserosa fanden sich teils miliare, teils größere graue, teils gelb verkäste, manchmal in größeren Beeten angeordnete tuberkulöse Knötchen. Das große Netz hing als kurzer, derber von Tuberkeln durchsetzter Saum am Querkolon. Die Leber (Stauungsleber) war von einer mäßigen Menge stecknadelkopf- bis hanfkorngroßer Käseknoten durchsetzt. Im unteren Dünndarm fand sich ein verkäster Solitärfollikel mit zentralem Ulcus. Außerdem war Milztumor und chron. parenchym. Nephritis vorhanden.

„Das Herz klein, Muskel braun, derb. Das hintere laterale Segel der Mitralis zeigt dort, wo es medial an die mediale Seite des Aortensegels der Mitralis anstößt, eine von der Basis bis zum Schliessungsrand reichende ungefähr 5-Pfennigstück große Verdickung bis zu 7 mm Dicke, welche auf dem Durchschnitt aus trockenen, derben Käsemassen besteht und auf der freien Klappenfläche mit gelben bis stecknadelkopfgroßen käsigen Knötchen bedeckt ist. Der übrige Teil des erkrankten Mitralsegels und die anderen Klappen sind ohne Besonderheiten."

Außer diesen Befunden ergab sich noch eine Thrombose der rechten Vena femoralis und iliaca in ihrem Verlaufe zwischen verkästen, das Gefäß einschließenden Lymphdrüsen. Der gelbe Thrombus erregte makroskopisch den Verdacht einer tuberkulösen Erkrankung, die mikroskopische Untersuchung ergab jedoch eine einfache Thrombose.

Die der Leiche entnommenen Stücke wurden in Alkohol fixiert und in Celloidin eingebettet; Schnittrichtung durch die Verdickung von der Klappenbasis zu den Sehnenfäden senkrecht zur Klappenoberfläche. Betrachtet man die mit Hämatoxylin-Eosin oder nach VAN GIESON gefärbten Präparate der Klappe, so bemerkt man, vom peripheren Ende an der Insertion der Sehnenfäden beginnend, zunächst eine kurze Zone, die sich durch Wucherung der Endothelzellen des Endokards bis zu einem mehrschichtigen unregelmäßigen Lager derselben und durch eine entzündliche Infiltration des gewucherten Endothels und des subendothelialen Gewebes auszeichnet. Es folgt darauf die eigentliche verdickte Klappenpartie, an der schon makroskopisch oberflächlich rauhe, knotige oder warzige, zum Teil verkäste Prominenzen aufgefallen waren. Die kleinsten dieser knotenförmigen Gebilde bestehen aus gefäßlosem Granulationsgewebe und enthalten teilweise große Riesenzellen vom Typus der LANGHANS'schen Tuberkelriesenzellen. Einige solcher kleinen Knötchen finden sich auch vereinzelt an den Sehnenfäden des Klappenzipfels, von der Klappenerkrankung etwa 0,5 cm entfernt. Die etwas größeren und älteren Warzen zeichnen sich durch ihren großen Reichtum an Rundzellen und polynukleären Leukocyten aus, welche die Zellen epitheloiden Charakters so überschwemmen und verdecken, daß man nur mit stärkerer Vergrößerung die Anwesenheit des epitheloiden Grundgewebes erkennt. Die Knötchen zeichnen sich weiterhin durch ihre große Neigung zur Nekrose bzw. Verkäsung aus; sie besitzen ein Zentrum von zerfallenden und zerfallenen Zellen oder zentrale Felder aus nekrotischer, dichter,

feinkörniger Masse. Nach der Klappenbasis hin gewinnen auf beiden Flächen des Klappensegels der Umfang der Auflagerungen aus Granulationsgewebe und zugleich die Größe der verkästen Zentren in ihnen immer mehr an Mächtigkeit, es entsteht auf beiden Klappenflächen eine aus solchen Knötchen konfluierte kontinuierliche Auflagerung, welche schließlich mit einer ausgedehnten fast totalen Verkäsung des basalen Bezirkes der verdickten Klappenpartie zu einem Ganzen vereinigt ist. Im Innern der Auflagerungen ist stellenweise ein äußerst feines, mit Fuchsin rot gefärbtes Netz von Bindegewebsfasern zu sehen. Hier und da findet sich eine beginnende Höhlenbildung in den Warzen, indem sich unregelmäßig gestaltete Hohlräume gebildet haben, welche von zerfallenden Zellen z. T. ausgefüllt sind und an einigen Stellen ziemlich dicht unter der freien Oberfläche liegen. Diese wird mit geringen Ausnahmen von abgeplatteten endothelartigen Zellen gebildet, welche am Rand der Wucherungen in das erwähnte gewucherte, mehrschichtige, auseinandergeblätterte Endokardendothel der Klappe übergehen. Es soll indes nicht behauptet sein, daß die abgeplatteten Zellen an der Oberfläche der Warzen tatsächlich überall einen Überzug von Endokardendothel bedeuten; stellenweise gewinnt man den Eindruck, als ob die äußersten Zellschichten des Granulationsgewebes sich auf dem Wege histologischer Akkommodation abgeplattet hätten.

Von eigentlichen thrombotischen Auflagerungen auf der Oberfläche ist nichts zu sehen, hier und da liegen auf derselben einige zusammengesinterte rote Blutkörperchen und in den Nischen zwischen den Prominenzen kleine aus roten und weißen Blutkörperchen bestehende Gerinnsel.

Das Klappengewebe selbst ist in einigen Schnitten unter den jüngeren Prominenzen dicht mit Rundzellen und polynukleären Leukocyten infiltriert; in anderen Schnitten zeigt das Klappengewebe auch hier schon deutliche Nekrose; diese nimmt gegen das basale Ende, wie erwähnt, stetig zu und bietet hier das Bild einer dichten feinkörnigen Masse. In den gegen das freie Klappenende hin gelegenen Teilen der Nekrose dagegen ist die fibrilläre Struktur der Klappe noch deutlich zu erkennen und dadurch die bei den erwähnten Färbungen sonst nicht ganz leichte Abgrenzung der Auflagerungen gegen das Klappengewebe möglich. Denn sowohl das Granulationsgewebe der Auflagerungen wie ihre verkästen Partieen fließen mit den entzündlichen Infiltrationen und den nekrotischen Bezirken der Klappe zusammen. Vom Endokardendothel sind Überreste unter den Warzen nicht mehr zu erkennen.

Die Grenze der erkrankten Klappe gegen das Myokard wird durch einen unregelmäßigen Saum von nicht nekrotischem entzündlichen Gewebe gebildet, welches typische Tuberkel, hier mit reichlichen Epitheloidzellen und Riesenzellen, enthält. Der abschließende Zellenwall steht seitlich in direkter Verbindung mit den an der Klappenbasis auf beiden Flächen der Klappe vorhandenen, noch nicht nekrotischen Auflagerungen, er enthält im Gegensatz zu diesen zahlreiche Gefäße, z. T. mit zellig infiltrierter Wandung. Dadurch, daß die Gewebswucherung sich noch in das Myokard ein wenig hineinschiebt, werden die Muskelbündel desselben in der Grenzzone auseinandergedrängt und manche auch zerstört.

Das Myokard selbst zeigt jenseits der veränderten Grenzzone nur eine geringe Zunahme des interstitiellen Gewebes, hier und da geringe Zellinfiltration in demselben, und eine mäßige Vermehrung und Quellung der Muskelkerne. Längs- und Querstreifung sind erhalten. Nirgends im Myokard zeigen sich tuberkulöse Herde außer Zusammenhang mit der Klappenerkrankung.

Die Färbung der Elastica nach WEIGERT gibt sehr instruktive Bilder für das Verständnis der Erkrankung. Makroskopisch erscheint in dem Mikrotomschnitt der ganze Durchschnitt der keilförmig verdickten Klappe durch die scharfen dunklen Linien der starken oberflächlichen elastischen Lamellen wie eingezeichnet; auf dieser dunklen Grenzlinie des Klappenkonturs sitzen die zelligen Auflagerungen wie ein Polster auf. Die Grenze zwischen diesen und den äußeren elastischen Grenzlamellen der Klappe erscheint dem bloßen Auge als eine ganz scharfe. Der Klappendurchschnitt stellt so ein gleichschenkliges Dreieck dar, dessen Basis sich an der Klappenbasis, und dessen Spitze sich am Ansatz der Sehnenfäden befindet; das Dreieck mißt in den verschiedenen Schnitten 5—7 mm Basis und 1—1,1 cm Höhe, die gleichen Schenkel desselben werden durch die dunkleren Linien der starken äußeren elastischen Grenzlamellen gebildet, welchen außen die warzigen Auflagerungen aufliegen.

Mikroskopisch zeigt sich, daß die elastischen Lamellen durch die entzündliche Infiltration stark auseinandergedrängt sind, das ganze elastische Gerüst der Klappe dadurch erheblich auseinandergeblättert ist. Die Grenze zwischen Klappe und Auflagerungen ist also bei weitem nicht so scharf, wie es bei der Betrachtung mit bloßem Auge erschien, sondern es ziehen noch äußerst blaßgefärbte, z. T. körnig zerfallene elastische Lamellen in den tiefsten Schichten der Auflagerungen parallel der Klappenstreifung hin. In den Bezirken stärkerer Nekrose sind auch die elastischen Elemente auffallend blaß gefärbt, verwaschen in ihren Konturen, vielfach in körnigem Zerfall begriffen und regellos durcheinander geworfen. Hier zeigt sich auch, daß einige kleinere Blutgefäße in der Verkäsung total aufgegangen sind. Gegen die Basis der Klappe zu ist durch die starke Aufblätterung der Fasern das Gefüge der Lamellen durchbrochen, und auch hier wieder ist deutlich die Konfluenz der zelligen Herde auf der Klappe mit den im Klappengewebe selbst gelegenen und mit dem zelligen Grenzwall, der gegen das Myokard hin den Abschluss bildet, zu sehen.

Am meisten mußte naturgemäß die Untersuchung auf Tuberkelbazillen interessieren.

Schon bei schwacher Vergrößerung werden in den mit Karbolfuchsin-Methylenblau gefärbten Schnitten intensiv rot gefärbte Flecke in Form von zackigen Haufen oder zopfförmigen Figuren sichtbar, welche aus Reinkulturen von Tuberkelbazillen bestehen, wie die Betrachtung mit Immersion ergibt. Diese Rasen von Bazillen sitzen näher dem basalen Teil der Klappe und sind, was höchst bemerkenswert ist, beiderseits von dem streifigen Gewebe der Klappe eingeschlossen, liegen also innerhalb der Klappe selbst. Von diesen mehr kompakten Haufen ziehen dichte Streifen von Bazillen zwischen den auseinandergedrängten Gewebslamellen der Klappe gegen die Peripherie derselben hin. Überall in den Auflagerungen finden sich außerdem die Bazillen in kleinen Gruppen oder einzeln, intra- oder extrazellulär, in der Tiefe wie auch an der Oberfläche; in besonders großer Zahl jedoch in den Gebieten beginnender Verkäsung, während sie in dem Bezirke der totalen Nekrose nicht mit Sicherheit, jedenfalls nicht in größeren Haufen, nachzuweisen sind. Die Bazillen finden sich an der freien Oberfläche nicht nur zwischen den Zellen der Warzen, sondern man kann manchmal vereinzelte Bazillen zwischen den an der Oberfläche klebenden roten Blutkörperchen, also frei dem Blutstrom ausgesetzt, konstatieren. An einer Stelle, etwa über der Mitte der Klappe, ragt ein schon makroskopisch als roter Punkt sichtbarer kleiner Zapfen aus der Auflagerung an der freien Oberfläche vor,

der fast ganz aus einer enormen Menge von Tuberkelbazillen besteht, welche jederzeit in den Blutstrom abgegeben werden konnten, da gerade hier die Decke von endothelartigen Zellen fehlt. Im Grenzgebiet gegen das Myokard sind ebenfalls Bazillen zu bemerken, welche in dem gegen das Myokard sich vorschiebenden tuberkulösen Gewebsstreifen gelagert sind, jedoch liegen sie hier mehr einzeln und überhaupt in weit geringerer Anzahl. Im Myokard selbst, in dem Gebiete der einfachen Klappen-Endothelwucherung am Rande der eigentlichen Auflagerungen und in Gefäßen wurden keine Bazillen beobachtet. Bemerkenswert ist, daß die weitaus größte Masse der Tuberkelbazillen, insbesondere jene kompakten Rasen und Reinkulturen, in der Klappe selbst ihren Sitz haben und sich in den Spalten zwischen den Lamellen der Klappe weiter verbreiten. Sie liegen also im Zentrum des ganzen Erkrankungsherdes und imponieren von vornherein als der Ausgangspunkt, als das primäre ätiologische Moment desselben.

Die Färbung auf andere Bakterien mit polychromem Methylenblau nach der jüngst von ZIELER (51) empfohlenen und sich uns sehr bewährenden Methode ergab negative Resultate. Ebenso auch die WEIGERT'sche Fibrinfärbung. Diese stellte fernerhin als wichtiges Resultat fest, daß die aufgelagerten Wucherungen frei von Fibrin sind, daß auch zwischen den oberflächlich haftenden roten Blutkörperchen und in den kleinen roten Thromben in den Nischen zwischen je zwei Prominenzen kein Fibrin nachweisbar ist. Innerhalb der Verkäsungen im Innern der Basis der Klappe findet sich dagegen hier und da ein kleines, z. T. schon körnig zerfallenes Netz von äußerst feinen Fibrinfäden, nirgends aber, weder in den Auflagerungen, noch in der Klappe selbst, größere Ansammlungen von Fibrin. Die vorhandenen Fibrinnetze entsprechen einem in tuberkulösen Käseherden gewöhnlichen Befund. Bemerkenswert ist noch, daß sich in dem käsig entarteten Teil der Klappe die elastischen Lamellen und die korkzieherartig gewundenen Bindegewebsfasern mit unscharf blauem Farbton gefärbt haben, ebenso wie ein Streifen subendothelialen Gewebes am Wandendokard nahe der Klappenbasis. Wahrscheinlich handelt es sich hier um eine „fibrinoide Degeneration" dieser Partieen; vom wahren Fibrin sind sie jedenfalls auf den ersten Blick durch ihre Färbung, Anordnung und ihren Verlauf zu unterscheiden. —

Es liegt also in dem untersuchten Fall eine reine tuberkulöse Erkrankung der Mitralklappe vor, ohne ältere Klappenveränderungen, ohne Thrombosen, ohne Mischinfektion, also ohne jede Komplikation. Will man sich nach der vorstehenden mikroskopischen Beschreibung eine Gesamtvorstellung von dem tuberkulösen Erkrankungsherd in der Herzklappe machen, so paßt am besten der Vergleich mit einem Solitär- oder richtiger Konglomerattuberkel; dem verkästen Zentrum desselben würde die vorwiegend im Gebiete des eigentlichen Klappengewebes liegende zentrale käsige Nekrose entsprechen, während die zelligen, zum Teil in Form von Miliartuberkeln gebauten Auflagerungen auf beiden Klappenflächen nebst dem gegen das Myokard abgrenzenden tuberkelhaltigen zelligen Saume der aus tuberkulösem Granulationsgewebe und Miliartuberkeln zusammengesetzten peripheren Wachstumszone eines Konglomerattuberkels entspricht. Der Ausgangspunkt der Erkrankung ist,

wie schon bemerkt, wohl in den im Klappengewebe liegenden üppigen Bazillenrasen gegeben und damit eine Entstehung der Endokarditis durch eine oberflächliche Ansiedlung von Bazillen auf dem Klappenendothel so gut wie ausgeschlossen. Vielmehr muß angenommen werden, daß die Klappentuberkulose entstand durch embolische Einschleppung von Tuberkelbazillen oder bazillenhaltigen Gewebspartikelchen in die Blutgefäße, welche in die Klappe an ihrer Basis einstrahlen.

Der Einwand, es könne sich in diesem Fall auch um eine nach dem Endokard durchgewucherte primäre Myokardtuberkulose handeln, ist zurückzuweisen, da sich die Tuberkulose im wesentlichen auf das Klappensegel selbst beschränkt, und da sich außerdem gerade an der Grenze von Klappe und Myokard die jüngsten Erscheinungen mit geringem Tuberkelbazillengehalt abspielen, und da schließlich isoliert von dieser Grenzzone keine tuberkulösen Herde im Myokard nachzuweisen waren.

Was nun die Beziehungen der Klappentuberkulose zur übrigen Erkrankung des Körpers anbetrifft, so ist als primäres Leiden wohl ohne Zweifel die alte Coxitis tuberkulosa anzusehen. Von dort aus wurden die benachbarten Drüsen infiziert, und es ist denkbar, daß von diesen aus Bazillen irgendwo in den Kreislauf eingeschwemmt wurden.

Es ist aber auch denkbar, daß von tuberkulös erkrankten Venen des Knochenmarkes der erkrankten Knochen aus eine Bazillenembolie stattfand. Benda (l. c.) hat selbst drei solcher Fälle beobachtet. Der Thrombus der Vena femoralis erwies sich in unserem Falle nicht als tuberkulös, kommt also als Einbruchspforte nicht in Betracht. Sofern man bei diesen Möglichkeiten nicht an eine Passage durch weitere, nicht kapillare Anastomosen im Lungenkreislauf denken will, müßten als Zwischenstation dann die bei der Sektion konstatierten tuberkulösen Herde in den Lungen angenommen werden, an welche sich eine (nicht bei der Sektion beobachtete, eventuell mikroskopische) tuberkulöse Erkrankung von Lungenvenen angeschlossen und zur Infektion des Blutes im linken Herzen geführt hatte.

Daß weiterhin von der Klappentuberkulose aus der große Kreislauf mit Tuberkelbazillen infiziert und so wiederum hämatogene Miliartuberkulose hervorgerufen werden konnte, darf bei dem großen Reichtum des Klappenherdes an Bazillen und bei der freien oberflächlichen Lagerung eines Teiles derselben in zerfallendem Gewebe und in direkter Berührung mit dem Blutstrom als höchst wahrscheinlich bezeichnet werden. Freilich läßt sich nicht feststellen, welche Herde nun gerade auf dieser Infektionsquelle beruhen. Die Peritonealtuberkulose kann z. B. wahrscheinlicher von der ausgedehnten Lymphdrüsentuberkulose des Bauchraums, die Lebertuberkulose auf dem Pfortaderwege ebenfalls von den tuberkulösen Erkrankungen des Bauchraums aus entstanden sein.

Zu einer voll entwickelten akuten hämatogenen Miliartuberkulose

ist es in unserem Falle nicht gekommen; es liegt vielmehr eine mehr chronische oder subakute Form der hämatogenen Miliartuberkulose vor.

Im Anschluß an diesen Fall von tuberkulöser Endokarditis sollen noch zwei Fälle von Tuberkulose der Aorta in Kürze mitgeteilt werden, welche zu Vergleichen mit der besprochenen Erkrankung anregen. Durch ihren kausalen Zusammenhang mit der Miliartuberkulose haben sich die tuberkulösen Erkrankungen der Gefäße (Arterien, Venen und Lymphstämme) großes Interesse erworben, doch soll hier nur die Literatur über Tuberkulose der Aorta herangezogen werden. Man muß zwei Typen der Gefäßtuberkulose auseinanderhalten, auf der einen Seite die Infektion der Gefäßwand durch einen ihr anliegenden oder doch benachbarten tuberkulösen Herd, also ein Fortschreiten der Tuberkulose von außen nach innen, und auf der anderen Seite die Infektion des Gefäßes von einem nicht benachbarten Herd durch embolische Verschleppung auf dem Blutwege. Diese hämatogene Infektion kann wiederum durch Ansiedlung der Infektionserreger direkt auf der Intima oder vielleicht auch auf dem Wege der Vasa vasorum entstehen, wobei für die Infektion per vasa vasorum übrigens erst noch mikroskopische Belege beizubringen wären. Für den ersten Typus tritt vor allem Weigert (46 u. f.) ein, Veröffentlichungen über solche Fälle stammen von Dittrich (12), Kamen (23), Sigg (16), Buttermilch (8), Schmorl (37 a). Den zweiten Typus dagegen, die hämatogene Infektion, vertritt nachdrücklich Benda (3, 4), Fälle dieser Art sind angegeben von ihm, Marchand (32), Hanot (17), Hanot u. Levy (19), Schmorl (37 a), Longcope (29 a), Flexner (14 a), Schuchhardt (38), Stroebe (42), Blumer (7), Aschoff (1), Heller (21) und v. Simnitzki (41 a).

Da bei dem letztgenannten Autor die wichtigeren Fälle meistens kurz referiert sind, so kann ich von einer näheren Besprechung der Literatur hier absehen.

Im allgemeinen wird gerade die direkte Ansiedlung von Tuberkelbazillen auf der Intima der Aorta für selten gehalten, und es ist daher von Interesse, daß am 7. X. 1903 bei der Sektion eines 42jährigen Patienten der inneren Station (Prof. Reinhold) des Krankenhauses in der vorderen Circumferenz der mittleren Brustaorta ein festaufsitzendes, durchscheinendes, graues miliares Knötchen in der Intima gefunden wurde, welches sofort nach der Betrachtung mit bloßem Auge als ein frei in das Gefäßlumen einragender Miliartuberkel der Aorta imponierte und sich sowohl histologisch als auch bakteriologisch als typischer Miliartuberkel erwies. Aus dem Sektionsbefund (Dr. Stroebe) wäre im übrigen zu erwähnen, daß eine äußerst dichte und gleichmäßige Aussaat von miliaren Tuberkeln in beiden Lungen bestand ohne ältere Herde in denselben, abgesehen davon, daß in der linken Lunge ein Blutgefäß von etwa 1—2 mm

Durchmesser in einem etwa hanfkorngroßen Käseherd eingebettet und mit Käsemassen ausgefüllt gefunden wurde. Außerdem wurde eine akute Miliartuberkulose der Nieren und Leber und eine alte Tuberkulose der Bronchialdrüsen konstatiert. In der Aorta ascendens und in der Arteria pulmonalis wurden einige gelbliche stecknadelkopfgroße arteriosklerotische Flecken beobachtet, hingegen erwies sich die Intima der Aorta descendens bis auf das erwähnte Knötchen völlig glatt. Dieses besteht nun mikroskopisch aus Epithelioid- und Spindelzellen, auch einigen undeutlichen Riesenzellen, enthält ferner Rundzellen und polynukleäre Leukocyten und sitzt zu ca. $^1/_3$ seines Umfangs in der Gefäßwand selbst während es mit dem übrigen Teil frei im Lumen vorragt. Im Zentrum sind die ersten Zeichen beginnender Verkäsung (Kernzerfall, Verdichtung der Grundsubstanz) zu bemerken. Das Endothel und das subendotheliale Bindegewebe zeigen in der Umgebung des Tuberkels eine ganz geringfügige Verdickung, während sich in der Media kleine Kalkkörner finden. In die verdickte Innenhaut der Aorta ist das Knötchen eingepflanzt und gegen diese durch einen sehr wenig ausgesprochenen Leukocyten- und Rundzellenwall abgegrenzt, reicht jedoch nicht bis an die eigentliche Media heran. Elastica-Präparate zeigen, daß im Bereich der Verdickung der Intima eine mäßige Aufblätterung der subendothelialen elastischen Lamellen vorhanden ist. Das subendotheliale elastische Gewebe zieht in einem nach dem Lumen konkaven Bogen unter dem Tuberkel hin und zeigt außer der Aufblätterung dicht unter dem Herd eine geringe Lichtung und Zerstörung der Lamellen. Die elastischen Lamellen der Media sind dagegen in der Umgebung des Tuberkels nicht verändert. Tuberkelbazillen finden sich sowohl in der Peripherie wie im Zentrum des Knötchens im ganzen in nicht geringer Zahl, aber nicht in größeren Haufen. Die Intima in der Umgebung ist frei von Bazillen. Tuberkulöse Herde oder andere Herderkrankungen finden sich weder in der Media, noch der Adventitia, noch überhaupt sonst in der Nachbarschaft des Aortentuberkels. Daß dieser den übrigen miliaren Eruptionen der hämatogenen Miliartuberkulose koordiniert ist, darf als sicher angenommen werden.

Der zweite Fall liegt wesentlich anders. Es handelt sich hier um eine am 7. VII. 1898 verstorbene und am 8. VII. 1898 obduzierte Frau von 50 Jahren. Die Sektion (Dr. Stroebe) ergab eine akute Perforationsperitonitis infolge Durchbruchs eines tuberkulösen Geschwürs im Ileum, alte tuberkulöse Adhäsivperikarditis, akute Miliartuberkulose der Lungen, Nieren und Leber, kleine Konglomerattuberkel im Gehirn und Tuberkel der Chorioidea.

In der Aorta ascendens und im Aortenbogen steckt ein gut pflaumengroßer, längsovaler Thrombus mit leicht buckeliger grauroter Oberfläche, an welchen sich ein

etwa 20 cm langer, 0,5—1 cm dicker, bis in die Aorta thoracica hinabreichender Faden aus Cruor und Speckhaut anschließt. Der Thrombus ist beweglich, stand aber offenbar mit einer nahe am Isthmus aortae sich findenden, rauhen, mit körniger Thrombusmasse belegten Stelle von etwas über Linsengröße in fester Verbindung, da eine rauhe Bruchfläche am einen Pol des ellipsoiden Thrombus dicht an der erwähnten Stelle der Aorta liegt und auf dieselbe paßt. Im übrigen zeigt die Aortenintima mäßige, stellenweise etwas narbige, gelbliche Verdickungen. Wichtig ist, daß die Herzklappen gesund und weder in den Lungengefäßen, noch im Herzen Thromben gefunden wurden. Dagegen waren in der Milz infolge von Embolie einiger Milzarterienäste nekrotische anämische Infarkte, sowie ein gleicher Infarkt in einer Niere vorhanden.

Die mikroskopische Untersuchung der Ansatzstelle des offenbar beim Aufschneiden der Aorta abgelösten Thrombus ergab eine sehr fibrinreiche Thrombusmasse, welche an der Abtrennungsfläche etwas zellreicher ist. Die Intima ist unter dieser Stelle beträchtlich kissenförmig angeschwollen, zeigt in der obersten Schicht der Schwellung eine mäßige Rundzelleninfiltration, während dicht unter der Oberfläche im Bereich der Ansatzstelle des Thrombus das verdickte subendotheliale Gewebe vollständig nekrotisch geworden ist; seine elastischen Lamellen sind dort aufgeblättert und zum Teil zugrunde gegangen. Unter dieser Nekrose der verdickten Intima trifft man im mittleren und äußeren Drittel der Media einen weiteren käsig-nekrotischen Herd, welcher eine größte Länge von 2 mm und eine größte Breite von 1 mm zeigt. An den äußeren Rand des Herdes schließt sich ein Gebiet an, in welchem sich in der Media, teilweise schon bis in die Adventitia hineinreichend, typisch tuberkulöses Gewebe mit Tuberkeln und Riesenzellen entwickelt hat. In den näheren und etwas entfernteren Bezirken der Adventitia ist vielfach starke perivaskuläre Infiltration vorhanden. Die Grenze der Nekrose gegen die inneren noch erhaltenen Mediapartieen ist sehr scharf, fast geradlinig und nicht durch intensivere Zellanhäufungen markiert. Die elastischen Lamellen der Media sind (in Elastica-Präparaten) am Rande des Herdes unterbrochen, aufgesplittert, durch Zellansammlungen auseinandergedrängt, in dem Bezirk totaler Nekrose völlig zugrunde gegangen. Dicht außen an der Stelle des Herdes selbst liegt der Aortenwand ein Konglomerat aus typisch tuberkulösen Lymphdrüsen mit reichlichen Miliartuberkeln, Riesenzellen und ausgedehnten Verkäsungen an, von welchen die eine mit der Adventitia verwachsen ist. An der Verwachsungsstelle der Lymphdrüse zeigen die Adventitia und die in die Aortenwand einstrahlenden Vasa vasorum beträchtliche Verdickung und zellige Infiltration ihrer Wandungen, in einem Schnitt liegen auch Riesenzellen in einer solchen infiltrierten Gefäßwand. Die Lymphdrüse ist demnach in unmittelbarer Verbindung mit dem zelligen, noch nicht nekrotischen äußeren Gebiete des tuberkulösen Mediaherdes.

Bei der Untersuchung auf Tuberkelbazillen zeigt sich schon bei schwacher Vergrößerung an der innersten Grenze des nekrotischen Mediaherdes ein langgestreckter zopfförmiger

dichter Rasen von zahllosen Tuberkulosebazillen zwischen den auseinandergedrängten Lamellen der Media. Während dieser Herd, eine wahre Reinkultur, nach innen scharf abschneidet, sind in der Nekrose selbst noch zahlreiche Bazillen bis zur äußeren Randzone nachzuweisen. Weder in dieser Randzone selbst, noch in den histologisch nicht erkrankten Schichten der Media, noch in oder an den infiltrierten Vasa vasorum, weder in dem nekrotischen Bezirk der Intima, noch in der Ansatzstelle des Thrombus, noch in diesem selbst konnten Tuberkelbazillen gefunden werden. An der Ansatzstelle des Thrombus und im Thrombus selbst fanden sich dagegen nach GRAM färbbare Bazillen und Kokken verschiedener Art, Staphylokokken, Diplokokken, in mäßiger Zahl. Der Thrombus erwies sich als ein gemischter Thrombus ohne Anzeichen von Tuberkulose und ohne Organisation. Im übrigen zeigte die Aorta in der Nähe des tuberkulösen Herdes atheromatöse Erkrankung: mit Detritus und Cholesterinkrystallen gefüllte Zerfallsräume in der Media, deren elastische Lamellen zum Teil zerbröckelt und degeneriert waren, Verdickung der Intima durch Einlagerungen von hyalinem sklerotischen Bindegewebe.

Die beiden vorliegenden Fälle von Tuberkulose der Aorta sind die Vertreter je eines der oben angeführten Typen.

Im ersten Fall, dem reinen, jungen Miliartuberkel der Intima, der sich durch nichts von den Miliartuberkeln der anderen Organe unterscheidet und diesen koordiniert ist, präsentiert sich der klassische Vertreter der von BENDA als Endangitis tuberculosa bezeichneten Gefäßtuberkulose. Als von der Einbruchspforte, — mit größter Wahrscheinlichkeit von dem mit Käsemassen angefüllten Gefäß in der Lunge —, Bazillen in Masse den Körper überschwemmten, blieben auch solche an der leicht verdickten, im ersten Anfangsstadium atheromatöser Veränderungen stehenden Stelle der Intima hängen, vermehrten sich dort und führten zur Bildung eines miliaren Tuberkels. Auch BENDA fand Atheromatose als Disposition für Ansiedlung von Bazillen auf der Intima. Ein völliges Analogon bildet unser Fall zu demjenigen STROEBE's; nur waren die tuberkulösen Veränderungen dort schon weiter entwickelt und bis in die innersten Schichten der Media fortgeschritten. Auch in jenem Fall war kein Herd in der Nachbarschaft, keine Herzklappenerkrankung, keine Thrombose im Herzen vorhanden und die Infektion durch die Vasa vasorum ebenso ausgeschlossen wie hier, da dieselben nach PLOTNIKOW [1]) nur bis zur Grenze des mittleren und inneren Drittels der Media reichen. Andrerseits stellt unser Fall, wie auch STROEBE bei dem seinigen hervorhebt, ein Analogon zur reinen ohne präexistierende Klappenthrombose entstandenen tuberkulösen Endokarditis dar, und zwar zu derjenigen Form, welche hervorgerufen würde durch Ansiedlung der Bazillen auf dem Endokard. Der in dieser Arbeit beschriebene Fall von Tuberkulose der Mitralis mit seiner Entstehung durch Embolie von bazillenhaltigem Material in die Ernährungsgefäße der Mitralklappe

---

1) Siehe STROEBE, Über Aortitis tuberkulosa, Centrlbl. f. allg. Path. 1897.

würde demnach nicht als strenges Analogon dieses Aortentuberkels zu betrachten sein, sondern einen anderen Infektionsmodus repräsentieren.

Die Mediatuberkulose unseres zweiten Aortenfalles dagegen muß wohl im Sinne WEIGERT's durch Übergreifen der Tuberkulose auf die Gefäßwand von einem dem Gefäß anliegenden tuberkulösen Herd aus erklärt werden. Die tuberkulösen Lymphdrüsen an der Außenseite der Aorta, von welchen eine an der Stelle des tuberkulösen Mediaherdes mit der Aorta verwachsen war und durch die Adventitia hindurch bis zur erkrankten Media heranreichte, lassen jeden anderen Erklärungsversuch, etwa durch Embolie auf dem Wege der Vasa vasorum, als gezwungen erscheinen. Ebenso macht die Lage des Mediaherdes und vor allem die seines Bazillenrasens eine primäre Auflagerung von Tuberkelbazillen auf der Intima aortae, etwa auf einem atheromatösen Herd, durchaus unwahrscheinlich. Die thrombotische Auflagerung muß als Folge der Veränderung der Aorteninnenfläche über dem Mediaherd aufgefaßt werden; soweit an dieser Intimaverdickung und Nekrose nicht etwa schon bisher vorhandene Arteriosklerose beteiligt ist, darf diese Verdickung und Nekrose der Innenhaut wohl als Nachbarschaftswirkung des tuberkulösen Mediaherdes gedeutet werden. Für das weitere Wachstum des Thrombus sind möglicherweise die in demselben gefundenen anderweitigen Bakterien mit verantwortlich.

Der Reichtum an Bazillen in den Herden der Mitralklappe und der Aorta stimmt mit den Resultaten STROEBE's und BENDA's überein, nicht mit denen WILD's (50), der — wie sein Lehrer RIBBERT (36 u. 37) — aus dem geringen Bazillenbefund den Schluß zieht, die akute Miliartuberkulose entstehe im allgemeinen durch Freiwerden weniger, sich dann aber im Blut vermehrender Bazillen (im Gegensatz zu vielen anderen Forschern wie WEIGERT, BENDA, CORNET (9)). Der auffällige Stillstand des Prozesses an den inneren Medialamellen erklärt sich nach BENDA aus dem intensiven Widerstand dieser Elemente gegen Erkrankungen solcher Art, daher dann auch die Entzündung der Intima und eventuelle Thrombosen einen nicht spezifischen Charakter trügen. Daß eine so weitgehende Zerstörung von elastischem Gewebe in der Media gelegentlich zu Aortenrupturen führen könnte, auch ohne Übergreifen des Prozesses auf die ganze Dicke des Gefäßrohres, liegt auf der Hand (vgl. KAMEN (23)). Dringen die Tuberkelbazillen bis an das strömende Blut des Gefäßes vor, so ist bei der enormen Anzahl von Bazillen die Bedingung für die Entstehung einer allgemeinen Miliartuberkulose gegeben. Unsere beiden Fälle von Aortentuberkulose standen nicht im ursächlichen Zusammenhang mit der vorliegenden Miliartuberkulose; der erste einzelne Intimatuberkel war den übrigen Miliartuberkeln der hämatogenen Tuberkulose koordiniert; beim zweiten Falle hatte der Bazillenherd die freie Innenfläche des Gefäßes noch nicht erreicht. Die erstbeschriebene

Tuberkulose der Mitralklappe aber könnte wohl an der Entstehung der Miliartuberkulose mit Schuld tragen.

Wir haben somit in den drei beschriebenen Fällen das merkwürdige Zusammentreffen von drei verschiedenen Infektionsarten: bei der Tuberkulose der Mitralklappe ist die Infektion embolisch auf dem Wege der Vasa vasorum (der eigenen Ernährungsgefäße der Klappe) erfolgt, bei dem Aortenintimatuberkel durch Ablagerung und Ansiedlung der Bazillen auf der Intima aus dem Blutstrom der Aorta selbst, bei der Mediatuberkulose durch Übergreifen eines äußeren tuberkulösen Herdes auf die Aortenwand.

Literaturverzeichnis.

1) Aschoff, Über Endarteriitis tubercul. aortae, Verhandl. der Deutschen pathol. Gesellschaft 1899.
2) Auché-Chambrelent, De la transmission à travers de la placenta du bacille de la tuberculose, Archive de médec. expér. p. 521 1899.
3) Benda, Über akute Miliartuberkulose, Berl. klin. Wochenschrift Nr. 26, 27 u. 29 1899.
4) —, Die akute Miliartuberkulose vom ätiologischen Standpunkt, Lubarsch-Ostertag p. 447 f. 1898.
5) Biondi, Beitrag zum Studium der endokarditischen Effloreszenzen bei Tuberkulose, Centralbl. f. allgem. Pathol. VI 3—4 1895.
6) Birch-Hirschfeld, Über Tuberkulose in Herzthromben, Verhandl. der 64. Versammlung deutscher Naturf. u. Ärzte, Halle, p. 163 1892 und Centralblatt für allg. Pathol. p. 807 1891.
7) Blumer, Tuberculosis of the aorta, The American Journal of the med. Sciences, Jan. 1899.
8) Buttermilch, Über einen Fall von Tuberkulose der Aortenwand, I.-D., Würzburg 1898.
9) Cornet, Die akute allgemeine Miliartuberkulose, Nothnagel Bd. XIV 2.
10) Cornil-Babes, Les bactéries, Paris 1886.
11) Courmont, Cobaye inoculé avec le produit d'une endocardite, Lyon médic. 1894.
12) Dittrich, Ein Beitrag zur akuten allgemeinen Miliartuberkulose, Prager Zeitschr. für Heilkunde IX 1888.
13) Dürck, Tuberkulose, Lubarsch-Ostertag 1895 u. 1899.
14) Étienne, Des endocardites dans la tuberculose et en particulier des endocardites à bacilles de Koch, Arch. de méd. expér. p. 146 1898.
14a) Flexner, Tuberculosis of the Aorta, John Hopkins Hospital Bullet. 1891.
15) v. Genersich, Großer Solitärtuberkel im Myokard, Pester med. chir. Presse 1897.
16) Hanau-Sigg, Beiträge zur Lehre von der akuten Miliartuberkulose, Mitteilungen aus klin. u. med. Instit. der Schweiz H. 14 1896.
17) Hanot, Tubercule de l'aorta, Semaine médicale p. 281 1895.
18) —, Contribution à l'étude de l'endocardite tubercul., Arch. gén. de médec. 1893.
19) Hanot-Lévy, Un cas de tuberculc de la membrane interne de l'aorta, Arch. de méd. expér. p. 784 1896.
20) Heller, Über tuberkulöse Endokarditis, Tagebl. d. 59. Versamml. d. Naturf. u. Ärzte, Berlin 1886.
21) —, Münchner mediz. Wochenschrift Nr. 38 1902.
22) Hirschsprung, Großer Herztuberkel bei einem Kinde, Lehrbuch für Kinderheilkunde 1882.

23) Kamen, Aortenruptur auf tuberkulöser Grundlage, Ziegler's Beiträge 17 p. 416.
24) Kotlar, Prager mediz. Wochenschr. 1894.
25) Kundradt, Über das Vorkommen von Endocarditis ulcer. bacter. bei Karcinom und Tuberkulose, Wiener mediz. Blätter 1885.
26) Lancereaux, Anat. Pathol. p. 218.
27) Letulle, Bull. soc. anatom. 1874.
28) v. Leyden, Über die Affektion des Herzens mit Tuberkulose, Deutsche mediz. Wochenschrift 1—2 1896.
29) Lion, France médicale 1892.
29a) Longcope, Tuberculosis of the Aorta, John Hopkins Hospital Bull. 1901.
30) Londe et Petit, Endocardite végétante tuberc., Arch. gén. de médec. Janv. 1894.
31) Lueken, Die pathol. Neubildungen des Myokard, Zeitschr. f. rationelle Medizin 1865.
32) Marchand, Eulenburg Bd. II 1894.
33) Michaelis und Blum, Experimentelle Erzeugung von Endocarditis tuberculosa, Deutsche mediz. Wochenschrift Nr. 35 1898.
34) Perroud, De l'endocardite aigue dans la granulie, Lyon médic. 1875.
35) v. Recklinghausen, Herztuberkulose, Virch. Arch. Bd. 16.
36) Ribbert, H., Deutsche mediz. Wochenschr. Nr. 53 1897.
37) —, Deutsche mediz. Wochenschr. Nr. 17 1902.
37a) Schmorl, Zur Frage der Genese der Lungentuberkulose, Münchner mediz. Wochenschrift Nr. 33—34 1902.
38) Schuchhardt, Die Impftuberkulose des Auges und der Zusammenhang mit der allgemeinen Miliartuberkulose, Virch. Arch. Bd. 88 1882.
39) Schürhoff, Zur Pathogenese der akuten allgemeinen Miliartuberkulose, Centralbl. f. allg. Pathol. IV 1893.
40) Semaine médicale Nr. 27 1903.
41) Semaine médicale Nr. 7 1903.
41a) v. Simnitzky, Über zwei Fälle von Intimatuberkulose der Aorta, Prager med. Wochenschr. Nr. 7 1903.
42) Stroebe, Über Aortitis tuberculosa, Centralbl. f. allg. Pathol. p. 998 1897.
43) Teissier, Des lésions de l'endocarde chez les tuberculeux, Paris 1894.
44) Tripier, Note sur un fait contribuant à etablir l'existence de l'endocardite tuberculeux, Arch. de méd. expér. p. 361 1890.
45) Weigert, C., Zur Lehre von der Tuberkulose und von verwandten Erkrankungen, Virch. Arch. Bd. 77 p. 293.
46) —, Bemerkungen über die Entstehung der akuten Miliartuberkulose, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 48 u. 49 1897.
47) —, Über Venentuberkel und ihre Beziehung zur tuberkulösen Blutinfektion, Virch. Arch. Bd. 88.
48) —, Ausgedehnte umschriebene Miliartuberkulose in großen offenen Lungenarterienästen, Virch. Arch. 104.
49) —, Neue Mitteilungen über die Pathogenese der akuten Miliartuberkulose, Deutsche mediz. Wochenschr. 1883.
50) Wild, Virch. Arch. 149 1897.
51) Zieler, Zur Färbung schwer färbbarer Bakterien etc., Centralbl. f. allg. Pathol. Nr. 14 1903.

IX.

Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterie.

Von

H. Torhorst,

Volontärassistenten am pathologischen Institut zu Marburg.

Aus dem pathologischen Institut zu Marburg.

Im Anfang vorigen Jahres erschien eine Arbeit von Jores: „Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose auf Grund anatomischer und experimenteller Untersuchungen." Um das schwierige Bild der Arteriosklerose etwas zu klären, analysiert der Verfasser zunächst die verschiedenen Formen der Intimaverdickungen, die überhaupt an Arterien zur Beobachtung kommen, und gelangt zu dem Resultat, daß wesentlich zwei verschiedene Formen zu unterscheiden sind:

„Die erste Form der Intimaverdickung ist charakterisiert durch eine, aus kräftigen elastischen Lamellen bestehende Grundsubstanz. Die Bildung dieser Lamellen geschieht durch Abspaltung aus der Membrana elastica interna. Es ist dies ein von der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes verschiedener Vorgang.

Die Bildung mehrfacher elastischer Lamellen durch Spaltung der Membrana elastica interna ist in geringem Grade ein beim Menschen nahezu regelmäßiger Prozeß, der sich in seinen Anfängen bis ins Kindesalter zurückverfolgen läßt.

Die Abspaltung von Lamellen ist wahrscheinlich mit einer Hyperplasie von glatter Muskulatur verbunden.

Die Bildung der durch die Abspaltung von Lamellen charakterisierten, pathologischen Intimaverdickung trifft vielfach mit hypertrophischen Erscheinungen an den übrigen Gefäßhäuten zusammen.

Bei der zweiten Form der Intimaverdickung besteht eine bindegewebige Grundsubstanz. Die in dieser, mehr oder weniger reichlich

auftretenden elastischen Fasern, haben eine der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes gleiche Genese. Die Membrana elastica interna zeigt bei dieser Form in reinen Fällen keine wesentliche Veränderung.

Mit der Bildung der bindegewebigen Form der Intimaverdickung gehen regelmäßig Erscheinungen von Proliferation in den übrigen Gefäßhäuten einher."

Zur kürzeren Bezeichnung nennt JORES die erste Form „hyperplastische Intimaverdickung". Die zweite „regenerative Bindegewebswucherung der Intima".

Von dieser Grundlage ausgehend kommt JORES bei seiner Untersuchung der Arteriosklerose zu dem Resultate: (p. 155—157) „dem Prozeß der Arteriosklerose liegt eine Hypertrophie der Intima zugrunde, welche in der Aorta wahrscheinlich auch mit einer Hypertrophie der elastisch-muskulösen Längsschicht verbunden ist.

Die Hypertrophie der Intima Aortae stellt eine Verstärkung einer bei jedem Menschen vorhandenen hyperplastischen Intimaverdickung vor, die sich schon in den ersten Lebensjahren zu entwickeln beginnt.

Die hyperplastische Intimaverdickung im Verein mit der elastisch-muskulösen Längsschicht neigt zu fettiger Degeneration. Die Folge dieser Degeneration ist eine Wucherung von Bindegewebe, welches je nach Größe und Verbreitung der Degenerationsherde mehr eine diffuse, oder eine an umschriebenen Stellen stärkere ist. Im ersten Falle bleibt die Intima für das bloße Auge glatt, im zweiten Falle entstehen buckelförmige Verdickungen.

Man muß als charakteristisch für die arteriosklerotische Intimaverdickung die Beteiligung einer hyperplastischen Schicht und deren Entartung durch fettige Metamorphose und Entwicklung bindegewebiger Grundsubstanz zwischen den elastischen Lamellen hinstellen.

Die Hypertrophie gewisser Schichten der Gefäßwand und deren spätere Degeneration erachte ich also als das Wesentliche der arteriosklerotischen Gefäßerkrankung. Die bindegewebigen Verdickungen der Intima halte ich im direkten Gegensatz zu der bisherigen Anschauung für Folgezustände, Reaktionen und Ausgleichsbestrebungen der Gefäßwand, welche mit den Vorgängen der Reparation nach Schädigungen und Defekten, der Regeneration und Narbenbildung, der reaktiven Entzündung auf eine Stufe zu stellen sind. Nicht von diesen hängt die Entwicklung der Arteriosklerose ab; entstehen sie für sich allein aus anderen Ursachen, so führen sie nicht zu wahrer Arteriosklerose. Auch nach entwickelter Arteriosklerose hängt Stillstand oder Weiterschreiten der Erkrankung nur von dem Stillstand oder Weiterschreiten der degenerativen Prozesse ab.

Was nun die Pathogenese der Arteriosklerose anbelangt, so folgt aus der von mir gewonnenen Auffassung der anatomischen Verhältnisse

der Schluß, daß eine vermehrte funktionelle Inanspruchnahme der Gefäßwand ein zum Zustandekommen der Arteriosklerose notwendiger Faktor ist. Da man nun weiterhin mit Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß es dieselben Einflüsse sind, welche zunächst die Hypertrophie gewisser Schichten der Gefäßwand, und dann im Übermaß ihrer Einwirkung die Degeneration dieser hypertrophischen Schichten bewirken, so würde eine funktionelle Mehrbelastung in letzter Linie die Ursache zur Arteriosklerose abgeben."

Von dem Gedanken ausgehend, daß die Arteriosklerose ein hypertrophischer Prozeß der Arterienwand ist, der durch Erhöhung des Druckes hervorgerufen wird, lag es natürlich nahe, die von Jores angegebenen Merkmale der für die Arteriosklerose charakteristischen Intimaverdickungen und insbesondere die sich daran anknüpfenden degenerativen Prozesse, sowie schließlich die Entstehung der buckelartigen bindegewebigen Verdickungen über den Degenerationsherden noch einmal an der Pulmonalarterie in solchen Fällen nachzuprüfen, wo die Sklerose derselben durch einfache Blutdruckerhöhungen infolge starken Emphysems oder schwerer, hochgradiger entzündlicher Prozesse am Mitralostium hervorgerufen war. Jedoch wurden auch andere Fälle von Sklerose der Pulmonalarterie, wie sie bei Tuberkulose etc. gelegentlich beobachtet wurden, zur Untersuchung herangezogen.

In der Literatur liegen bereits zahlreiche Arbeiten über die Sklerose der Pulmonalarterien vor, von denen ich nur auf die letzte, ebenfalls unter Jores' Leitung entstandene Arbeit von Brüning eingehen will. Dieser Autor hat eine große Zahl von Lungenarterien bei den verschiedensten Erkrankungen der Lunge, insbesondere aber auch bei Herzfehlern untersucht und kommt zu dem schon von früheren Autoren festgestellten Resultat, daß die Überlastung des Lungenkreislaufes den wesentlichsten Faktor für das Entstehen der Pulmonalsklerose abgibt.

Seine histologischen Untersuchungen führen ihn zu dem Schluß, daß die Neubildung der Intima in den Pulmonalarterien sich hauptsächlich nach dem Typus der regenerativen Neubildung der elastischen Fasern abspielt, die gerade nach Jores am seltensten Sitz der degenerativen Prozesse ist. Derselbe sagt p. 135: „Die Degeneration ist eben eine Eigentümlichkeit, welche der elastisch-muskulösen Lage und der hyperplastischen Intimaverdickung zukommt, nicht aber der einfachen regenerativen Bindegewebswucherung."

Auf die Beziehungen der trotzdem vorhandenen Degeneration zu der neugebildeten Intimaschicht der Pulmonalarterie ist nun Brüning sehr wenig eingegangen; er erwähnt nur kurz, daß das Sichtbarwerden der Verdickungen als gelbliche Erhabenheiten durch Degeneration bedingt ist, „und zwar scheint die fettige Entartung der Intimazellen, die ich in einer größeren Reihe von frischen Präparaten beobachten konnte, die

wichtigste Rolle zu spielen; weitere degenerative Zustände wie Atherombildung und dgl. habe ich nicht zu Gesicht bekommen."

Da für die Frage nach der Genese der Arteriosklerose die Entscheidung von Wichtigkeit ist, ob in dem Sinne THOMA's eine primäre Schädigung der Media mit sekundären Intimawucherungen, oder umgekehrt eine primäre Intimaverdickung mit sekundärer, gelegentlich auf die Media übergreifenden degenerativen Prozessen die Hauptrolle spielt, auch die Frage nach der Beziehung des Sitzes der Degenerationen zu den verschiedenen Schichten der Intima im Sinne JORES' von Interesse war, so wurde bei den folgenden Untersuchungen vor allem darauf Wert gelegt, die unter dem Bilde der Fettmetamorphose oder der schleimigen bzw. der hyalinen Quellung des elastisch-bindegewebigen Gerüstes der Arterienwände verlaufenden Degenerationen nachweisen zu können. Zu diesem Zwecke wurden sämtliche Präparate, die in Formol, bzw. in Formol-MÜLLER gehärtet worden waren, an Gefriermikrotomschnitten untersucht. Wenn diese Methode bei den sehr dünnwandigen kleinen Gefäßen auch etwas mühselig und zeitraubend war, so konnten doch andrerseits nur auf diese Weise die geringfügigsten degenerativen Prozesse in der Arterienwand mit Sicherheit festgestellt werden.

Denn die mit Hämatoxylin, Hämatoxylin-Sudan oder Hämatoxylin-Sudan-elastischer Faserfärbung gefärbten und in Glyzerin eingebetteten Präparate zeigten oft wesentliche Veränderungen, während die in Balsam eingebetteten, auf elastische Fasern oder nach VAN GIESON oder nach beiden zugleich oder mit polychromem Methylenblau gefärbten Präparate gar keine Besonderheiten darzubieten schienen. Erst dadurch, daß die größere Mehrzahl aller Präparate nach diesen verschiedenartigen Methoden zugleich gefärbt und untersucht wurde, gelang es, einen genauen Überblick über die sich abspielenden Prozesse zu erlangen. Auch wurden durch diese Methode der Gefriermikrotomuntersuchung die bei Paraffin leicht eintretenden Schrumpfungen der Arterienwände vermieden.

Um die bei der Sklerose der Pulmonalarterien auftretenden Veränderungen richtig beurteilen zu können, war es nötig, den Aufbau der Pulmonalarterienwand an normalen Lungen zu untersuchen. Von nahezu normalen Fällen standen mir nur vier aus dem mittleren Lebensalter zu Gebote. Von einer systematischen Untersuchung, die sich über alle Lebensalter erstreckte, mußte ich wegen Mangel an Material Abstand nehmen.

Der uns wesentlich interessierende Punkt ist der Aufbau der Intima, die bekanntlich in den verschiedenen Gebieten des Arteriensystems, auch nach den Lebensaltern noch wechselnd, verschiedenartig gestaltet ist. Nach JORES lassen sich an der Aorta und den größeren

Arterien zwei schon von den früheren Autoren hervorgehobene Schichten, welche der Media nach innen zu aufgelagert sind, unterscheiden. Zunächst der Media folgt eine längsgerichtete, schon von THOMA als elastisch-muskulöse Schicht bezeichnete Lage, welche aus spindelförmigen, muskelzellenähnlichen Elementen zusammengesetzt ist, nach innen und außen mehr oder weniger deutlich von einer stärkeren elastischen Lamelle begrenzt wird, in sich aber von gröberen und feineren elastischen Fäserchen durchzogen ist. Die innere Lamelle zeigt mit zunehmendem Alter weitere Spaltungen in zwei, drei oder mehr Schichten, zwischen denen gleichfalls longitudinal gerichtete, spindelförmige Zellen auftreten, welche von JORES ebenfalls mit großer Wahrscheinlichkeit als Muskelfasern bezeichnet werden. Diese Schicht wird von JORES als elastisch-bindegewebige oder hyperplastische Schicht der Aorta bezeichnet. Sie bildet allein oder mit der gleich zu beschreibenden Schicht die innere oder sog. bindegewebige Lage der Aortenintima. Es tritt nämlich mit zunehmendem Alter eine dritte, von JORES als rein bindegewebig bezeichnete Schicht auf, die sich durch ihren spärlichen Gehalt an feinen elastischen Fäserchen auszeichnet und keine deutlichen Muskelzellen, sondern nur Bindegewebszellen enthält. JORES trennt diese letztere Schicht prinzipiell von der erstgenannten hyperplastischen Schicht. Die Abspaltung der Lamellen und die Vermehrung der Muskelzellen ähnlichen Elemente sind nach ihm ein hypertrophischer Vorgang. Die Bildung der bindegewebigen Schicht mit den feinen elastischen Fasern entspricht dem Typus der regenerativen Wucherung des Bindegewebes und des elastischen Gewebes.

Es handelte sich nun zunächst einmal darum, die Frage zu entscheiden, ob in so gut wie normal erscheinenden Pulmonalarterien im mittleren Lebensalter ähnliche Verhältnisse nachzuweisen sind. Dabei ließ sich feststellen, daß allerdings in dem Hauptstamm der Arteria pulmonalis eine longitudinal verlaufende elastisch-muskulöse Schicht besteht, die allerdings von verschiedener Stärke ist, auch keineswegs eine stets gleichgerichtete longitudinale Richtung inne hält, sondern anscheinend in großen Zügen durcheinander gewebt ist, so daß mit der gleichfalls nicht rein longitudinal verlaufenden Media spitzwinklige Kreuzungen zustande kommen.

Diese elastisch-muskulöse Schicht ist gegen die Media nicht durch eine besonders starke elastische Lamelle abgegrenzt, sondern nur durch die Richtung der Muskelzellen ähnlichen Elemente, durch die weitere Auseinanderlagerung derselben, durch das reichliche Hervortreten kollagenen Bindegewebes von der eigentlichen Media abzutrennen. Gelegentlich tritt allerdings auch eine stärkere Abgrenzung gegen die eigentliche Media hervor. Diese elastisch-muskulöse Schicht ist bald von gröberen, bald von feineren elastischen Lamellen durchzogen, welche sich nun gegen das Lumen zu zu einer auffallend dicken elastischen Haut ver-

dichten. Diese elastische Innenhaut besteht bald aus einer dicken homogen erscheinenden elastischen Haut, bald ist sie aus einer Unzahl dicht durcheinander geflochtener feinster Fäserchen zusammengesetzt. In ganz normalen Pulmonalarterien mehr jugendlicher Individuen scheint sie die normale Begrenzung der Innenfläche zu bilden. Diese elastisch-muskulöse Schicht ist nun von sehr wechselnder Breite, in einzelnen Schnitten überhaupt nicht aufzufinden, in anderen wiederum sehr kräftig entwickelt. Im letzteren Falle läßt sich eine Zusammensetzung aus mehreren senkrecht oder schräg zueinander verlaufenden Schichten nachweisen, so daß in einem Fall z. B. sehr deutlich eine äußere longitudinal und eine innere horizontal gestellte Lamelle der elastisch-muskulösen Schicht erkennbar war; die letztere war dann nach innen zu durch die breite elastische Grenzlamelle abgegrenzt. Dieser Wechsel in der Richtung und Schichtung der Lamellen ist aber nicht nur auf die elastisch-muskulöse Schicht begrenzt, sondern läßt sich in gleicher Weise auch an den Muskellamellen der Media nachweisen, von denen die überwiegende Zahl transversal, ein nicht geringer Bruchteil aber auch longitudinal verläuft. Der Reichtum der Media an longitudinal verlaufenden Muskellamellen wechselt sehr stark. Die Abhängigkeit des komplizierten Aufbaues der Muskelwand von der Hauptrichtung und -wirkung des Blutstromes würde sich nur durch eine sehr mühselige Stufenschnittfolge ganzer Pulmonalarterien nachweisen lassen. Neben der die ganze Media innen überziehenden elastisch-muskulösen Schicht findet sich nun gelegentlich schon unter den so gut wie normal zu bezeichnenden Verhältnissen eine weitere Schicht innen aufgelagert, welche der hypertrophischen Schicht von Jores in gewissem Sinne gleichgestellt werden könnte, wenn nicht die feinere Struktur dieser Haut gewisse Abweichungen von dem von Jores beschriebenen Typus der hypertrophischen Schicht bei der Aorta aufwiese. Es handelt sich hier um eine bei der einfachen Hämatoxylin- und van Gieson-Färbung auffallend blaßrötlich erscheinende, bindegewebig aussehende Schicht von sehr geringer Dicke, etwa dem halben oder dem ganzen Durchmesser der elastisch-muskulösen Schicht entsprechend, welche der erwähnten inneren elastischen Grenzlamelle selbst, in welcher längliche Kerne, Muskelkernen ähnliche, auftreten, nach innen zu neu aufgelagert ist. Die ersten Anfänge dieser Schichtbildung bestehen gelegentlich in einer abnormen Verbreiterung der elastischen Grenzlamelle, die gewöhnlich transversal, oder doch in einer von der Richtung der elastisch-muskulösen Schicht abweichenden Richtung angeordnet ist, also nicht ohne weiteres zu ihr gerechnet werden kann. Die trotzdem in elastischen Faserpräparaten noch homogen erscheinende Grenzlamelle kann bei stärkerer Einlagerung von Zellen in zierliche Bündel feinster Fasern auseinander gedrängt werden. Diese Auseinandersprengungen könnten im Sinne von Jores als Hypertrophie bezeichnet werden. Weitere Absprengungen größerer Lamellen sind nun aber nicht zu beobachten,

sondern die Hauptmenge der neugebildeten Bindegewebsschicht enthält in fast gleichmäßiger Anordnung eine Unmenge von feinsten elastischen Fäserchen, die so reichlich vorhanden sind, daß in elastischen Faserpräparaten diese Schicht fast ebenso dunkel gefärbt erscheint wie die übrige Wand der Arterien, auch kommt es vor, daß diese feinen Fäserchen sich gegen die neugebildete Innenfläche zu verdichten, so daß förmlich eine neue elastische Innenhaut entsteht, die doch ihre Zusammensetzung aus allerfeinsten elastischen Fäserchen niemals verleugnet. Es ist also diese Bindegewebsschicht, obwohl sie bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung den Eindruck einer reinen Abspaltung von der elastischen Innenhaut hervorrufen könnte, doch ein wesentlich nach dem Typus der regenerativen Bildung elastischen Gewebes gebauter, wenn auch schon vorgeschrittener Prozeß, der vielleicht zurzeit zur Ruhe gekommen ist. Die Frage, wie weit diese Bindegewebeschicht, welche gewiß der von Jores beschriebenen hypertrophischen Schicht im großen und ganzen entspricht, mit den bei der Sklerose auftretenden stärkeren Verdickungen der Intima in Beziehung steht, und wie weit sich die von Jores vorgeschlagene Trennung der gerade bei Sklerose zu beobachtenden Neubildung einer rein bindegewebigen, an elastischen Fasern ganz armen Schicht von dieser schon normal vorhandenen Bindegewebeschicht rechtfertigen läßt, soll erst weiter unten erörtert werden.

Ehe ich in die Schilderung der einzelnen Fälle eintrete, möchte ich kurz erwähnen, daß auch in den so gut wie normal zu bezeichnenden Präparaten aus dem Hauptstamm der Lungenarterie gelegentlich Schnittreihen gefunden wurden, in welchen die ersten Anzeichen degenerativer Prozesse zu finden waren, und zwar sind dabei die Veränderungen in der Media von denen in der Intima scharf zu trennen. Denn die Veränderungen in der Media finden sich höchst unregelmäßig zerstreut und ganz unabhängig von einer etwaigen Entwicklung der erwähnten Bindegewebschicht der Intima. Sie bestehen in erster Linie in einer bei Hämatoxylinfärbung deutlich hervortretenden hellen bläulichen Färbung der zwischen den elastischen Hauptlamellen gelegenen, von den Muskelfasern und dem sie umgebenden Bindegewebe ausgefüllten Felder, weiterhin kurzweg als Muskelzellen- oder Muskelzellenbindegewebsfelder der Media zu bezeichnenden Gebieten. Diese bläuliche Fleckung tritt, wenn auch weniger deutlich, an den van Gieson-Präparaten in gleicher Weise hervor. Gerade an diesen, wie auch an kombinierten elastischen Faser- und van Gieson-Präparaten läßt sich nachweisen, daß im Gebiet der bläulichen Flecke eine Art Auflockerung der kollagenen Bindegewebsfasern und eine Zwischenlagerung fädig-körnig geronnener Massen, die sich eben bläulich färben, stattgefunden hat. Es handelt sich also um eine eigentümliche Veränderung der die Bindegewebsfasern zusammenhaltenden und sie mit den Muskelzellen einer-

seits, mit den elastischen Fasern andrerseits verkittenden Grundsubstanz. Die gleichzeitige Rotfärbung dieser Stellen in den nach Unna mit polychromem Methylenblau gefärbten Präparaten macht es wahrscheinlich, daß eine mucinartige Degeneration hier vorliegt; die Muskelzellen sind völlig intakt, die elastischen Fasern erscheinen unverändert. Diese Degeneration tritt schichtweise auf, umfaßt bald mehr die inneren, bald mehr die äußeren Lamellensysteme, ist bald auf einen kleinen, bald auf einen großen Abschnitt des Gefäßumfanges beschränkt. Eine andere Form der Degeneration ist in den Sudanpräparaten sehr deutlich zu erkennen; sie spielt, wie wir sehen werden, auch in der Intima eine große Rolle und besteht hauptsächlich in einer Sudanrotfärbung der elastisch-bindegewebigen Anteile der Mediawand. In elastischen Faser-Sudanpräparaten läßt sich nachweisen, daß es sich um die Zwischenlagerung allerfeinster, schließlich aber auch gröberer Fetttröpfchen zwischen die feinsten Bindegewebs- und elastischen Fasern handelt. Außerordentlich schwierig ist die Frage zu entscheiden, ob bei dem Auftreten dieser Fetttröpfchen ein gleichzeitiger Untergang der eigentlichen Fasern, besonders der Bindegewebsfasern auftritt, oder ob nur eine Umwandlung der Grundsubstanz oder Infiltration mit Fett bzw. fettähnlichen Körpern vorliegt. Wenn auch der Nachweis der Doppelbrechung an diesen allerfeinsten Körnchen nicht gelingt, so ist doch bei den direkten Beziehungen, welche dieselben besonders, wie später zu erwähnen, in der Intima zu den größeren doppeltbrechenden Tropfen haben, anzunehmen, daß diese eigentümliche Metamorphose der Grundsubstanz auf der Abspaltung oder dem Sichtbarwerden myelinartiger Substanzen beruht. Ganz die gleichen eigentümlichen Degenerationen des Bindegewebes hat Beitzke an den gelben Flecken des Mitralsegels beschrieben. Er kommt zu dem Resultat, daß in Anfangsstadien des Prozesses ein Untergang von Fibrillen nicht statthat, erst bei hochgradiger Degeneration eine Auseinanderdrängung, wohl auch ein Untergang der nach Mallory gefärbten Bindegewebsfäserchen zustande kommt. Im letzteren Falle erschien das Bindegewebe bei gewöhnlicher Färbung eigentümlich homogen und blaß gefärbt. Auch Jores kommt auf die fettige Degeneration der Arterienwände zu sprechen. Er betont das relativ häufige Vorkommen der fettigen Degeneration der elastischen Fasern an solchen Stellen, wo bei der Betrachtung mit bloßem Auge eine solche nicht zu erwarten war, und führt als ältere Autoren, welche gleichfalls auf die fettige Degeneration aufmerksam gemacht haben, Risse, Weiszmann und Neumann, Dmitrijeff an. Er glaubt, daß es sich um eine wirkliche Verfettung der elastischen Fasern ohne Beteiligung des kollagenen Bindegewebes handelt, und führt aus, daß der von anderen Autoren beschriebene körnige Zerfall der elastischen Fasern mit dieser Verfettung wohl in Zusammenhang zu bringen ist. Unsere Präparate lassen indessen keinen Zweifel, daß neben den elastischen Fasern auch

das Bindegewebe, wie auch Beitzke hervorhebt, mitergriffen ist, und daß es sich wahrscheinlich nicht um eine Degeneration der elastischen oder Bindegewebsfasern, sondern vielmehr um Veränderungen der Kittsubstanz handelt.

In unseren Fällen zeigte nun die Media eine schichtweise auftretende fettige Metamorphose der Bindegewebslamellen, die sich durch eine rötliche Färbung der Bindegewebsfelder zwischen den elastischen Hauptlamellen in den Sudanpräparaten deutlich erkennen ließ. In den mit Hämatoxylin oder nach van Gieson gefärbten und in Balsam eingelegten Präparaten war von diesen weitgehenden Degenerationen so gut wie nichts zu erkennen, da die Bindegewebsfasern ebenso deutlich wie an den nicht veränderten Stellen hervortraten, das elastische Gewebe und die Muskelfasern ganz unverändert erschienen. Nur selten sah man, daß die Bindegewebsfasern eine schwächere Färbung annahmen oder in eine nur schwach gefärbte homogene Masse verwandelt waren. Indessen ist auf das homogene Aussehen nicht soviel Wert zu legen, da auch normalerweise schon die kollagenen Faserlamellen bei den reichlich auftretenden Flachschnitten als breite homogene Einlagerungen oder Scheiden um die Muskelfasern erscheinen. Neben dieser mucinartigen Degeneration und neben der fettigen Metamorphose der Bindegewebskittsubstanz fand sich gelegentlich als eine dritte Form von regressiven Veränderungen eine schmutzig schwarzbläuliche Färbung in den Sudan-Hämatoxylinpräparaten, die fast regelmäßig mit Rotfärbung, d. h. also mit fettiger Metamorphose der Grundsubstanz verbunden war. Da diese Färbungen in den mit Salzsäure behandelten und dann eingebetteten Präparaten nicht mehr hervortraten, so ist wahrscheinlich (vgl. auch Beitzke), daß hier eine beginnende Ablagerung von Kalksalzen, wenn auch in äußerst geringem Maße stattgefunden hat. Ein sicherer Beweis dafür konnte, da mikrochemische Reaktionen an den in Formol gehärteten Präparaten nicht mehr möglich sind, nicht erbracht werden.

Damit wären die in anscheinend normalen Pulmonalarterien auftretenden Mediaveränderungen erschöpft, sie fanden sich, wie gesagt, auch an solchen Stellen, wo die Intima ganz normale Verhältnisse zeigte.

Was nun die gelegentlich an den normal erscheinenden Pulmonalarterien auftretenden Degenerationen der Intima anbetrifft, so fand ich diese nur an solchen Stellen, wo eine, wenn auch noch so geringe neugebildete Bindegewebsschicht im oben erwähnten Sinne der elastischen Innenlamelle auflag. Diese Degeneration bestand in erster Linie und fast ausschließlich in einer fettigen Metamorphose des elastisch-bindegewebigen Anteils der Intima, gekennzeichnet durch eine eigentümlich gelblich bis gelbrötliche Färbung der elastischen Faserlamelle bzw. des sie umspinnenden Bindegewebes. Die starke Vergrößerung zeigte, daß die stärkere Rotfärbung auf dem deutlichen Hervortreten feinster rotgefärbter Fetttröpfchen beruht, die in gleicher Weise, wie

oben für die Media geschildert, in regelmäßigen, dicht nebeneinander laufenden Reihen der Anordnung der Bindegewebs- und elastischen Fasern entsprechend angehäuft sind. Da auch hier in den elastischen Faser- und VAN GIESON-Präparaten in Fällen beginnender fettiger Metamorphose keine bemerkbaren Abweichungen von der Norm festzustellen sind, so muß auch hier zunächst an eine Veränderung der eigentlichen Kittsubstanz gedacht werden.[1]) Es tritt nun diese Degeneration zuerst und gelegentlich ausschließlich an der elastischen Innenlamelle auf, die in den Präparaten als eine feine gelbrote gezackte Linie erscheint; dann aber beteiligen sich auch die elastisch-bindegewebigen Bündel der neugebildeten Bindegewebsschicht sehr lebhaft an dieser Degeneration, so daß dieselbe durch das Auftreten zahlreicher rotgefärbter breiter Bindegewebsbündel und -lamellen eine fleckige oder diffuse Rotfärbung in den Sudanpräparaten erhält. Dabei können die Zellen der Bindegewebsschicht der Intima ganz unverändert sein, zeigen aber dort, wo die Degeneration stärker wird, meist eine anscheinend durch Aufnahme der in der umgebenden Grundsubstanz auftretenden Fettmassen hervorgerufene Fettinfiltration, welche auch in Sudanpräparaten die bekannte prachtvolle Zeichnung der Zelleiber durch die Ausfüllung mit zahlreichen Fettröpfchen auf das schönste erkennen läßt. Hierbei sieht man am besten, daß die Form dieser Zellen nur selten einfach spindelförmig, sondern meist eine sternförmige ist, daß aber neben diesen Bindegewebszellen, die gelegentlich auch an Muskelzellen erinnern können, in den stärker veränderten Partieen fetterfüllte Rundzellen mit runden, gelegentlich auch mit gelappten Kernen vorhanden sind. Es sei nochmals betont, daß diese eigenartigen degenerativen Prozesse der Intima an denjenigen Pulmonalarterien oder an denjenigen Stellen der Pulmonalarterien, wo keine Bindegewebsschicht gebildet ist, fehlen.

Die bisher erwähnten Untersuchungen erstreckten sich auf den Hauptstamm der Arterien. Die Untersuchung mittlerer und kleiner Äste normaler Lungen ergab, daß auch hier die Media aus verschieden gerichteten Muskellamellen zusammengesetzt ist; eine besondere Abtrennung einer elastischmuskulösen Innenschicht ist nicht festzustellen. Vielmehr wird die Media

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: In einer neuen Publikation (Centralbl. f. path. Anat. Bd. XIV Nr. 21), die erst nach Absendung des Manuskripts in meine Hände kam, ist JORES genauer auf die fettige Degeneration des elastischen Gewebes eingegangen und betont die Herkunft der Fettsubstanzen aus den elastischen Fasern selbst. Ich stimme JORES darin vollkommen zu, daß es sich nicht um sekundär angelagerte, sondern lokal gebildete Fettsubstanzen handelt, muß aber doch in Hinsicht auf die von mir nachgewiesene fettige Metamorphose des Bindegewebes der Aortenwand die Möglichkeit betonen, daß nicht die elastischen und Bindegewebsfasern, sondern die die feinsten Lösungen zu Bündeln und Lamellen verkittende Zwischensubstanz der Sitz der fettigen Metamorphose ist (s. u. p. 233).

nach innen durch eine stärkere elastische Lamelle abgegrenzt, welche durch innige Verflechtung und Aneinanderlagerung feiner Fasern entstanden ist. Diese elastische Innenhaut ist relativ breit und enthält deutlich Zellkerne, deren Richtung bald mit dem Verlauf der Mehrzahl der Mediamuskelbündel übereinstimmt, bald von ihr abweicht. Gelegentlich zeigt die nach außen an die elastische Innenhaut angrenzende Muskelschicht eine longitudinale Richtung, aber diese Muskelschichten gleichen völlig den anderen sonst durch die Media zerstreuten, longitudinal verlaufenden Muskelschichten, so daß sie kaum als eine besondere elastisch-muskulöse Innenschicht angesehen werden können. Eine neugebildete Bindegewebslage auf der elastischen Innenhaut, sowie Degenerationen in der Media oder an der elastischen Innenhaut wurden in diesen Präparaten völlig vermißt.

Nunmehr lasse ich die von mir untersuchten Fälle folgen.

Fall 1.

Joseph L., 24 Jahre alt. Journ.-Nr. 305.

Klin. Diagnose: Phthisis pulmonum.

Anatom. Diagnose: Phthisis pulmonum cavernosa, Pleuritis tuberculosa. An den Anfangsteilen und an einigen kleineren Ästen der Arteria pulmonalis kleine, bis linsengroße gelbliche Erhabenheiten.

a) Eine Stelle nahe über den Klappen, Querschnitt.

Deutlich ausgesprochene longitudinal verlaufende elastisch-muskulöse Schicht, welcher in einer Hälfte des Schnittes eine querverlaufende elastisch-muskulöse Schicht nach innen zu aufgelagert ist. Diese letztere wird von einer stärkeren elastischen Lamelle nach innen zu begrenzt. Hier sowohl, wie auch dort, wo die longitudinale elastisch-muskulöse Schicht frei zu Tage liegt, findet sich eine nahezu gleichmäßige an Breite den beiden elastisch-muskulösen Längsschichten gleichkommende Lage von querverlaufenden spindelförmigen Zellen, zwischen welchen transversal verlaufende feine Fasersysteme ausgespannt sind. Diese Fasern sind zum Teil feine Bindegewebsfasern, größtenteils aber sehr feine elastische Fasern, die dem Zelleib besonders dicht anliegen. Diese Zellen sind sehr lang, spindelförmig, an Muskelzellen erinnernd, doch läßt sich kein Beweis dafür erbringen; an einzelnen Stellen sind auch längsgerichtete, quergetroffene Züge von Spindelzellen zwischen den horizontal verlaufenden eingelagert. In der Muskulatur befinden sich besonders dort, wo die Verdickungen der elastisch-muskulösen und der neugebildeten Schicht am stärksten sind, in den Hämatoxylinpräparaten ausgedehnte dunkelblaue Fleckungen, die in den van Gieson-Präparaten den verwaschenen Partieen der Bindegewebsfasern entsprechen. Zum Teil liegen in diesen gequollenen Fasermassen unregelmäßig feinste Lücken, als wenn Kalkkörnchen vorhanden gewesen wären. In Sudanpräparaten besteht eine rötlichgelbe Färbung der elastischen Grenzlamelle, welche die elastisch-muskulösen Häute von der neugebildeten Innenhaut abgrenzt. Die Zellen dieser Haut selbst zeigen dort, wo sie der Grenzlamelle anliegen, stärkeren Fettgehalt; aber auch sonst finden sich bis in die obersten Schichten hinein Fettkörnchen in den Zellen. Auch die Lamellen in der transversal verlaufenden elastisch-muskulösen Schicht sind eigentümlich gelbrötlich gefärbt.

b) Stück aus einem kleinen Aste der Arteria pulmonalis (Längsschnitt).

Nach innen von der Grenzlamelle der Media liegt eine dünne Schicht longitudinal verlaufender, Muskelzellen ähnlicher Elemente, die von feinen Bindegewebsfasern durchsetzt nach innen durch eine stärkere Anhäufung von elastischen Fasern abgegrenzt wird. Wie weit dieselbe als elastisch-muskulöse Innenschicht aufzufassen ist, muß dahingestellt bleiben. Sie geht allmählich über in eine an Breite fast der Media gleichkommende Schicht, welche aus Bindegewebszellen und zahllosen feinen Fäserchen besteht. In VAN GIESEN-Präparaten tritt die longitudinale elastisch-muskulöse Schicht ebenfalls deutlich hervor, und zwar sind die Zelleiber alle deutlich gelblich gefärbt. Die nach innen von der elastisch-muskulösen Schicht gelegene Bindegewebsschicht ist leuchtend rot gefärbt. Der an elastischen Fasern reichen, nach innen von der elastisch-muskulösen Schicht gelegenen Bindegewebsschicht ist eine rein bindegewebige aus hyalinen glänzenden Fasern gebildete Schicht aufgelagert, welche nur hie und da Bruchstücke von elastischen Fasern oder feine Lamellen enthält. Es macht ganz den Eindruck, als wenn diese Schicht durch Aufquellung der inneren Bindegewebsschicht entstanden wäre; doch kann eine Neubildung von Fasern nicht ganz ausgeschlossen werden. An einzelnen Stellen gehen die hyalinen Balken dieser reinen Bindegewebsschicht in eine Substanz über, die wie kanalisiertes Fibrin aussieht und vollkommen frei von elastischen Fasern ist. In den Sudanpräparaten sieht man, daß die Hauptverfettungen einmal in der Media an der Grenze zur elastisch-muskulösen Innenschicht liegen; ferner ist die neugebildete Grenzhaut der bindegewebigen Innenschicht gegen die neue bindegewebige Schicht gelbrötlich gefärbt. Endlich sind die als kanalisiertes Fibrin bezeichneten Massen ganz rötlich gefärbt, und in den Lücken zwischen denselben liegen große Fetttropfen wie in Fettzellen. An anderen Stellen finden sich ausgedehnte Fettfärbungen in der elastischen Bindegewebsschicht und der neugebildeten bindegewebigen Intima.

An diesem Falle ist also bemerkenswert,

1. daß die neugebildete bindegewebige Intima eine viel stärkere Ausbildung erfahren hat, als es die Verhältnisse an den normal bezeichneten Pulmonalarterien aufweisen. Diese bindegewebige Innenschicht ist 4, 5 mal stärker als die stärkste Intimalage, die an den normalen Pulmonalarterien beobachtet wurde.

2. Diese neugebildete Bindegewebsschicht ist außerordentlich reich an feinsten elastischen Fasern und zwar bis an das Lumen heran, wo sich die Fasern sogar hie und da zu einem stärkeren Grenzbündel zusammenlagern. Dadurch, daß die feinen Fasern vielfach eng aneinander geschmiegt sind, erwecken sie bei schwacher Vergrößerung überhaupt mehr den Eindruck abgespaltener Lamellen als neugebildeter Fasern, obwohl letzteres, wie die starke Vergrößerung zeigt, das Richtige ist. Trotz ihrer Dickenzunahme entspricht also die bindegewebige Intima in ihrer feineren Zusammensetzung der bindegewebigen Intima an normalen Pulmonalarterien.

3. Dieser an elastischen Fasern reichen bindegewebigen Intima ist an einer buckelförmig verdickten Stelle eine rein bindegewebige besondere Schicht aufgelagert, welche indessen auch hie und da feinste Fäserchen enthält. Diese Schicht unterscheidet sich, abgesehen von dem geringen Gehalt an elastischen Fasern, wesentlich dadurch von der gewöhnlichen Bindegewebsschicht, daß sie aus eigentümlich breiten hyalinen Lamellen, nicht aus feinen Fasern aufgebaut ist. In den Spalten zwischen den Lamellen liegen längliche Bindegewebszellen. Die vorhandenen elastischen Fäserchen liegen in

den hyalinen Lamellen und zwar meist an den Rändern, so daß sie den Spaltraum, in dem die Zelle liegt, begrenzen. Nicht entschieden werden kann, ob diese Verdickung ausschließlich durch hyaline Quellung der innersten Lamellen der bindegewebigen Intimaschicht oder durch neugebildetes, aber zugleich hyalin entartetes Bindegewebe aufgebaut wird. Diese Schicht soll weiterhin als hyaline Bindegewebsschicht bezeichnet werden.

4. Die fettige Metamorphose findet sich in erster Linie im Bereich der elastisch-muskulösen Schicht; dann aber auch übergreifend sowohl in den angrenzenden Schichten der Media wie auch in größeren Abschnitten der bindegewebigen Intimaschicht, schließlich auch in der hyalinen Bindegewebsschicht.

Um die erwähnten Schichten der Intima auseinanderzuhalten, sollen fortan folgende Ausdrücke gewählt werden: Für die äußerste Schicht, die hauptsächlich longitudinal verläuft und sicher Muskelfasern enthält, elastisch-muskulöse Schicht, welche durch eine starke elastische Grenzlamelle nach innen abgeschlossen ist. Für die dann folgende, schon in normalen Pulmonalarterien angedeutete, aus Bindegewebszellen, -fasern und reichlich elastischen Fasern aufgebaute Schicht. der Name: Bindegewebsschicht oder elastische Bindegewebsschicht der Intima. Endlich für die nur unter pathologischen Verhältnissen auftretende aus hyalinen Lamellen und spärlichen elastischen Fasern aufgebaute Auflagerung der Name der reinen oder hyalinen Bindegewebsschicht.

Fall 2.

Heinr. Bl., 50 Jahre alt. Journ.-Nr. 892.

Klin. Diagnose: Perforiertes Aneurysma.

Anatomische Diagnose: Aneurysma dissecans aortae mit Perforation in den Herzbeutel. Hochgradige Anämie und lehmfarbiges Aussehen der Herzmuskulatur. Coronararterien frei. Emphysem der Lungen. Auch hier an der Arteria pulmonalis, sowohl am Stamm, wie an kleineren Ästen vereinzelte gelblichweise, rundliche oder längliche Verdickungen der Wand.

a) Querschnitt, nahe über den Klappen.

Dieser Schnitt von ca. 20 mm Länge zeigt ein äußerst wechselndes Verhalten. Nach innen von der Media befindet sich eine in der Breite außerordentlich schwankende elastische Schicht, die lamellös angeordnet und von feinen Bindegewebsfasern durchsetzt ist, in welcher nur relativ wenig längliche Kerne, keine ausgesprochenen Muskelfasern zu sehen sind. Diese Schicht verläuft an einigen Stellen, soweit erkennbar, in ungefähr gleicher Richtung mit der Hauptrichtung der Muskelzüge der Media oder in spitzwinklig kreuzender Richtung; an anderen Stellen ist die Richtung deutlich longitudinal, und die Kerne erscheinen rundlich, wohl Querschnitte von länglichen Kernen. Diese der elastisch-muskulösen Lage entsprechende Schicht ist in der einen Hälfte des Schnittes auf das Doppelte verdickt, indem zwischen den einzelnen elastischen Lamellen noch Zellkerne und Bindegewebsmassen auftreten, auch eine Zunahme der elastischen Lamellen nicht ausgeschlossen erscheint. An der Stelle dieser Verdickung ist die innere Grenzlamelle, welche an den nicht verdickten Partieen sehr deutlich hervortritt, so gut wie verschwunden, immerhin aber ist doch noch eine deutliche Begrenzung gegen das Lumen zu vorhanden, und die begrenzten Fasersysteme hängen mit der Lamelle der verdickten elastisch-muskulösen Schicht kontinuierlich zusammen. Dieser elastisch-muskulösen Schicht ist nun eine bindegewebige Schicht aufgelagert, welche dort,

wo die elastisch-muskulöse Schicht verdickt ist, fehlt, dort, wo letztere dünn, relativ breit ist, d. h. ebenso breit wie die elastisch-muskulöse Schicht. Diese bindegewebige Schicht enthält viele transversal gelagerte spindelförmige Kerne mit wenig Protoplasma an den Polen, also wohl Bindegewebszellen, hie und da auch Lymphocyten, auch gelegentlich Leukocyten, die Rundzellen oft in kleinen Gruppen zu 3, 4 oder mehr angeordnet. Sie enthält außerordentlich viel parallel verlaufende äußerst feine elastische Fäserchen, die sich von den groben Lamellen der elastisch-muskulösen Schicht scharf abgrenzen. Nach dem Lumen zu werden die Fasern immer spärlicher und feiner; die innerste Lage besteht fast nur aus ganz feinen Bindegewebsfasern mit eingestreuten Zellen, in deren Umgebung dann feine elastische Fäserchen auftreten. Es macht durchaus den Eindruck, als wenn diese bindegewebige Intimaschicht durch Auflagerung von Bindegewebszellen mit allmählicher Ausbildung von Bindegewebe und elastischem Gewebe an Dicke zunähme. In den van Gieson-Präparaten ist diese Schicht rein rot gefärbt, durch einen scharfen graugelben Streifen von der elastisch-muskulösen Schicht getrennt. Dort, wo die elastisch-muskulöse Schicht verdickt ist, ist letztere auch mehr rot, z. T. ausschließlich rot gefärbt, im Gebiet der stärksten Verdickung aber auch auffallend bläulich schmutzig gefleckt. Diese bläulichen Fleckungen setzen sich bis in die Media hinein fort und finden sich in ihr auch an denjenigen Stellen, wo keine erhebliche Verdickung der elastisch-muskulösen Schicht besteht. In den Hämatoxylin-Sudanpräparaten tritt diese bläuliche Färbung in den Bindegewebsfeldern zwischen den elastischen Lamellen und der Muskulatur besonders deutlich hervor. Diese bläulichen Massen sind bald mehr homogen, bald stellen sie ein Netzwerk dar oder zeigen wellige Figuren, wie den Bindegewebsfasern entsprechend. Da in den van Gieson-Präparaten die rot gefärbten kollagenen Fasern in diesen blauen Flecken zwar stark aufgefasert, aber meist noch gut gefärbt, seltener schmutzig-violett bis blau tingiert erscheinen, so zeigen diese bläulichen Flecke wohl eine besondere Veränderung der die kollagenen Fasern und Muskelzellen zusammenhaltenden Kittsubstanz an, ohne daß sich ein Urteil darüber gewinnen ließe, ob es sich um beginnende Verkalkung oder einen der Verschleimung nahestehenden Prozeß handelt. Für letzteres spricht der Umstand, daß in polychromen Methylenblaupräparaten diese Flecke rötlich gefärbt erscheinen. An den elastischen Fasern ist im Bereich dieser Flecke nichts Besonderes zu sehen. In den Sudanpräparaten fällt nun vor allem eine sehr starke Verfettung der elastisch-muskulösen Schicht auf und zwar besonders an den Verdickungen, und es entsprechen die zusammenhängenden, rot gefärbten Verfettungsherde im großen und ganzen den schmutzig-blau gefärbten Herden in den van Gieson-Präparaten. Bei den Verfettungen handelt es sich um das Auftreten zahlloser gröberer und feinerer Fetttröpfchen in der Grundsubstanz, zwischen und an den Bindegewebsfasern und den elastischen Lamellen. Die im Verfettungsbezirk gelegenen Zellen zeigen enorme Anhäufungen mit Fett, stern- und spindelförmige Figuren. Die Ablagerung feiner Fettkörnchen findet sich vor allem auch in der Media, wenn auch viel weniger stark, als in der elastisch-muskulösen Schicht, sie fehlt nur an den Stellen, wo die bläuliche Färbung der Bindegewebsfelder auftritt. Fast sämtliche Muskelfaserzellen der Media enthalten Fettkörnchen an ihren Polen.

b) Mittlerer Ast der Pulmonalarterie (Querschnitt). In diesem Schnitte ist eine deutliche Grenze zwischen der Media und der elastisch-muskulösen Schicht nicht festzustellen, wenn auch zwischen der aus mehreren dicken

enganeinanderliegenden Lamellen bestehenden Elastica interna gelegentlich anders gerichtete Muskelkerne als in der Media auftreten, die wohl als longitudinale Muskelzellenschicht anzusehen ist. Ihr liegt eine ungleichmäßig dicke, fast die Hälfte der ganzen Wand betragende bindegewebige Schicht auf, die zahlreiche, wie Muskelzellen aussehende Elemente enthält, aber auch einfache, kürzere Spindel- und Rundzellen, welche viele äußerst feine dem Leib der Muskelzellen, bzw. Spindelzellen enganliegende elastische Fasern enthält, die der Grenzlamelle parallel laufen. Die Richtung der Zellzüge zeigt eine in den verschiedensten Winkeln geneigte Kreuzung gegenüber der Media und der elastisch-muskulösen Schicht. An einer Stelle ist die elastisch-muskulöse Schicht deutlich aufgesplittert, und hier ist die Verstärkung der bindegewebigen Schicht besonders stark, sozusagen knotenförmig. In VAN GIESON-Präparaten ist die elastische Grenzlamelle zwischen elastisch-muskulöser Schicht und der aufgelagerten Bindegewebsschicht durch starke Rotfärbung, also reichliche Durchsetzung mit kollagenen Fasern gekennzeichnet. Die Bindegewebsschicht ist im ganzen mehr rötlich, nur an den dünneren, zellreicheren Stellen mehr gelblich gefärbt. Im Bereich der stärksten Verdickung ist die Bindegewebsschicht dort, wo sie gegen die Grenzlamelle stößt, eigentümlich schmutzig blau gefärbt, die Bindegewebsfasern erscheinen aufgelockert, zerfallen, durch unregelmäßige, körnige, bröckelige Massen miteinander verbunden, während in elastischen Faserpräparaten an gleichen Stellen sehr deutlich die feinen elastischen Fäserchen noch hervortreten. Auch in der Media finden sich wiederum kleine bläulich gefärbte Felder. In Sudanpräparaten tritt die elastische Grenzlamelle als gelbrötlich gefärbter Streifen wiederum deutlich hervor. Gelblich streifige Färbungen zeigt auch die bindegewebige Schicht, die in der Gegend der Verdickung in diffuse rote Färbung der ganzen Verdickung übergehen. Auch die inneren Schichten der Media sind ganz von gelbroten Streifen und Flecken durchsetzt. Alle diese Färbungen sind hervorgerufen durch die Einlagerung allerfeinster Fettkörnchen in die bindegewebigen Substanzen der Intimaschicht, der Elastica interna und der Media. Die muskel- bzw. spindelförmigen Fasern der Bindegewebsschicht nehmen an diesen Verfettungen nicht teil, höchstens finden sich vereinzelte Fetttröpfchen an den Polen der Kerne. Dagegen finden sich hier und da mit runden Kernen versehene Zellen, deren rundlicher oder mit Ausläufern versehener Leib ganz mit rotglänzenden Fetttröpfchen ausgefüllt ist.

Fall 8.

Jonas G., 34 Jahre alt. Journ.-Nr. 920.

Klin. Diagnose: Phthisis pulmonum.

Anatomische Diagnose: Kavernöse Phthise mit käsiger Bronchitis und Peribronchitis. An den Pulmonalarterien makroskopisch sklerotische Herde nicht mit Sicherheit festzustellen.

An der einen untersuchten Stelle sind die Gefäßwände ganz normal, abgesehen von einer wahrscheinlich physiologischen Verdickung der Media und Verdünnung der Media an einer anderen Stelle. Andere Schnitte von derselben Arterie zeigen erstens eine deutliche wenn auch geringe Verbreiterung der inneren elastischen Grenzlamelle der Media, welche vielleicht der elastisch-muskulösen Schicht großer Arterien entspricht; zweitens eine ungleichmäßige starke Auflagerung einer bindegewebigen Innenhaut, die viele spindelförmige Kerne enthält, die an einzelnen Stellen sehr reichlich liegen

und in den verschiedensten Richtungen angeordnet sind; daneben viele Lympho- und Leukocyten. Diese innere Bindegewebsschicht ist von zahlreichen feinsten Fäserchen, welche parallel zu der großen elastischen Grenzlamelle verlaufen, durchsetzt. Die Verfettungen liegen hauptsächlich in dieser Schicht. Es handelt sich wiederum um Einlagerung feinster Fettkörnchen in die Fasern dieser Bindegewebsschicht und eine Anhäufung großer Fettmengen in ihren zwischen den Faserbündeln liegenden Zellen, die aber überall gute Kernfärbung zeigen. Die Verfettung ist in der tieferen Schicht der neugebildeten Bindegewebsschicht am stärksten und ist nur fleckweise vorhanden. An der Stelle der Verfettungen ist die Verdickung am stärksten; ob diese durch die Anhäufung der Fettmassen verdickt ist, oder ob eine primäre Verfettung mit sekundärer Wucherung vorliegt, bleibt zunächst unentschieden. Auch da, wo keine Verfettung der Innenschicht eingetreten ist, ist die verbreiterte elastische Grenzlamelle nach der Media rötlichgelb verfärbt. An der Media sonst nichts Besonderes.

Fall 4.

Peter H., 58 Jahre alt. Journ.-Nr. 903.

Klin. Diagnose: Apoplexia cerebri, Potator.

Anat. Diagnose: Apoplexia cerebri, Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel; schwere Arteriosklerose der Koronararterien, Emphysem der Lungen, Atherom der Pulmonalarterien, bis in die kleinsten Verzweigungen.

Mittelgroße Arterie. Sowohl an Längs- wie an Querschnitten finden sich die gleichen Bilder. Erstens findet sich eine Aufsplitterung der elastischen Grenzlamelle; nach innen von dieser liegt eine mehr oder weniger breite ca. $^1/_4$—$^1/_3$ der Gesamtdicke ausmachende Bindegewebsschicht, welche die bekannte Zusammensetzung aus spindelförmigen Zellen mit eingestreuten Rundzellen und reichlichem Gehalt an feinsten elastischen Fasern aufweist. In den VAN GIESON-Präparaten fallen mehrfach eigentümliche schmutzigbläuliche Flecke in den tieferen Schichten der Bindegewebsschicht auf, die in den Sudanpräparaten entsprechend lebhaft rot gefärbt sind. Auch hier handelt es sich wieder um eine Ablagerung feinster Fettkörnchen, bzw. diffuse Gelbfärbung der Fasermassen. Unentschieden bleibt es, ob es sich mehr um die bindegewebigen oder die elastischen Fasermassen handelt, in denen oder an denen die gelben Körnchen liegen. In erster Linie und überall betroffen ist die elastische Grenzlamelle und die nach innen und außen von ihr gelegenen Schichten; doch setzt sich die Degeneration in der inneren Bindegewebsschicht stellenweise noch weiterhin fort. Nur an diesen Stellen zeigen die Bindegewebszellen dieser Schicht, die wohlerhaltene Kerne aufweisen, einen abnorm starken Fettgehalt, so daß die stern- und spindelförmigen Leiber derselben hervortreten, und hier finden sich auch in größerer Zahl gelappt- und rundkernige Rundzellen, deren Leib gleichfalls mit Fett überladen ist. Die elastischen Fasern sind in den stark fettig degenerierten Abschnitten aller Schätzung nach vollkommen wohl erhalten. Dagegen finden sich dort, wo die Bindegewebszellen besonders stark mit Fett überfüllt sind, oder sich förmlich Anhäufungen von Fett gebildet haben, starke Auflockerungen und Durchbrechungen der dichten wellig verlaufenden Fasermassen. In der Media befinden sich besonders in der Nähe der größeren elastischen Lamellen gelblichrote Färbungen mit z. T. schmutzigvioletter Tönung, an anderen Stellen sind die Felder zwischen den elastischen Lamellen blau gefärbt, wie schon mehrfach beschrieben.

Fall 5.

Frau B., 56 Jahre alt. Journ.-Nr. 864.

Klin. Diagnose: Vitium cordis, Albuminurie, Hydrops.

Anat. Diagnose: Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel. Frische Endocarditis mitral. et aort. Schwere Myokarditis des linken Ventrikels. Stauungslunge mit brauner Induration. Geringe Atheromatose der Aorta, leichte Sklerose der Pulmonalarterien.

In einem Schnitte eines Astes von mittlerer Größe zeigt sich eine deutliche Abspaltung der inneren Grenzlamelle, der eine Bindegewebsschicht von wechselnder Dicke, durchzogen von einem feinen elastischen Fasersystem, aufgelagert ist. Trotzdem diese Schicht hier und da $^1/_3$ der ganzen Wanddicke beträgt, findet sich doch keine Spur von Degeneration außer einer ganz leichten, das Normale überschreitenden Gelbfärbung der inneren elastischen Grenzlamelle. Nur an einzelnen wenigen Stellen finden sich in der Tiefe der Bindegewebsschicht und im Bereich der Grenzlamelle stärkere Zellanhäufungen mit starker Ablagerung von Fettröpfchen in den Zelleibern. Durch die geradezu reihenförmige Anordnung der hochgradig vergrößerten Bindegewebszellen, denen auch Rundzellen beigemischt sind, sind die elastischen Fasern an dieser Stelle weit auseinandergedrängt, und die innerste Schicht der Bindegewebslage, welche einen nach dem Lumen zu abnehmenden Fettgehalt der Zellen aufweist, ist dadurch buckelförmig in die Höhe gehoben.

Fall 6.

Wilhelm W., 29 Jahre alt. Sekt. 171.

Klin. Diagnose: Vitium cordis complicat. Hydrothorax.

Anat. Diagnose: Endocarditis chronica des Ost. mitrale mit Stenose und Insuffizienz. Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels. Die Pulmonalarterien zeigen deutliche bis linsengroße rundliche oder unregelmäßig gestaltete Verdickungen und gelblichweiße Flecke.

Schnitte von einem mittleren Aste.

Als ganz charakteristisch tritt wieder eine Verdickung der ganzen Wand hervor, welche einmal bedingt ist durch Spaltung der inneren Grenzlamelle mit Einlagerung von Spindelzellen, vielleicht Muskelzellen-haltigem oder feinste elastische Fasern bildendem Bindegewebe, andrerseits durch Auflagerung einer Bindegewebsschicht wechselnder Stärke, welche durch ihren reichen Gehalt an elastischen Fasern etc. charakterisiert ist. Zu betonen ist, daß bald die Spaltbildung mit Bindegewebseinlagerung, bald die Bindegewebsauflagerung den hauptsächlichen Anteil an den Verdickungen trägt. In den Sudanpräparaten finden sich die Hauptveränderungen in den tieferen Schichten der neugebildeten Bindegewebsschicht und in der angrenzenden Schicht der gespaltenen Lamellen. Es finden sich vor allem fleckweise diffuse Anhäufungen von feinsten Fettkörnchen, die in feinen Reihen hintereinandergesetzt ganz den Eindruck verfetteter Bindegewebsfasern machen, auch an das Bild verfetteter Herzmuskelfasern erinnern. In den elastischen Faserpräparaten sieht man, daß hier die elastischen Fasern auseinandergezerrt sind und helle Felder zwischen sich halten, die nun gerade den verfetteten Partieen des Sudanpräparates entsprechen. In den van Gieson-Präparaten sieht man diesen hellen Feldern bzw. Verfettungsfeldern entsprechend noch schwachgefärbte kollagene Bindegewebsfasern, hier und da durchsetzt oder überlagert von

feinsten punktförmigen schwarzblauen Körnchen, die ähnliche Anordnungen wie die Fettkörnchen zeigen und wohl Kalk darstellen. Die Media zeigt so gut wie gar keine Veränderungen.

Fall 7.

Joseph L., 24 Jahre alt. Journ.-Nr. 305.

Klin. Diagnose: Phthisis pulmonum.

Anat. Diagnose: Phthisis pulmonum carvernosa, Pleuritis tuberkulosa. Sklerotische Prozesse sind an der Aorta pulmonalis nur gering; ganz vereinzelte gelbliche Erhabenheiten sind auch in den kleinen Verzweigungen der Aorta pulmonalis anzutreffen.

Längs- und Querschnitte von einem kleineren Aste. Auch hier ist das Wesentlichste eine sehr ungleichmäßige Verdickung der Intima durch eine bindegewebige an feinen elastischen Fasern sehr reiche Schicht, die gegen die innere elastische Grenzlamelle scharf abgegrenzt ist oder infolge Abspaltungen der letzteren allmählichen Übergang in diese zeigt. Die Degenerationen sind relativ gering und liegen in der Tiefe der neugebildeten Schicht. Bemerkenswert ist, daß an den stärker verdickten Partieen der Intima die innersten Schichten, d. h. die das Lumen begrenzenden auffallend reich an Spindel- und Rundzellen sind und nur ganz feine und spärliche elastische Elemente enthalten, daß aber der Übergang zu den äußeren an elastischen Fasern sehr reichen Schichten der bindegewebigen Intima ein ganz allmählicher ist, so daß durchaus der Eindruck erweckt wird, als wenn die Ausbildung der Intima durch Wucherung von Bindegewebszellen mit nachfolgender Differenzierung der elastischen und Bindegewebsfasern noch im Fortschreiten begriffen wäre. Eine hyaline Entartung dieser innersten Schichten ist nur an einzelnen Stellen eben angedeutet.

Fall 8.

Julius M., 39 Jahre alt. Journ.-Nr. 363.

Klin. Diagnose: Chronische halluzinat. Paranoia, Phthisis pulmonum, Pneumonie.

Anat. Diagnose: Käsige Bronchopneumonie mit beginnender Kavernenbildung im rechten Unterlappen. Parenchymatöse Degenerationen des Herzmuskels. An den Pulmonalarterien keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen.

In der einen Hälfte des Umfanges der Arteria pulmonalis zeigt sich eine leichte Verdickung der Intima durch Auflagerung einer dünnen Bindegewebsschicht mit feinen elastischen Fasern, die nach dem Lumen zu dichter zusammengelagert eine gröbere Lamelle vortäuschen. In Sudanpräparaten zeigt an dieser Stelle die tiefer gelegene ursprüngliche Grenzlamelle der Media beginnende gelblich-rote Fettfärbung.

Fall 9.

August W., 49 Jahre alt. Sekt. 84.

Klin. Diagnose: Stenosis oesophagi (nach Laugenätzung), Anaemia gravissima.

Anat. Diagnose: Emphysem und Ödem der Lungen, Pleuraadhäsionen,

beginnende Fettdegeneration am Herzen. Ganz vereinzelt kleine Verdickungen der Arteria pulmonalis ohne gelbliche Färbung.

Ein Schnitt eines Astes mittlerer Größe zeigt ebenfalls an den verschiedensten Stellen des Umfanges Verdickungen der bekannten Art mit beginnender fettiger Metamorphose der faserigen Bestandteile; Zellen intakt. Die Abspaltung und Entwicklung einer besonderen elastisch-muskulösen Schicht an einzelnen Stellen angedeutet.

Fall 10.

Daniel S., 68 Jahre alt. Sekt. 91.

Klin. Diagnose: Carcinoma oesophagi.

Anat. Diagnose: Braune Atrophie des Herzens, Atheromatose des Mitralsegels, Arteriosklerose der Pulmonalarterie und Aorta, schiefrige Induration beider Lungen. Chronische, z. T. eiterige Bronchitis.

Ein mittelgroßer Ast der Arteria pulmonalis.

Hier zeigt sich eine ziemlich gleichmäßig an einzelnen Stellen stärker ausgeprägte Verdickung der Intima, welche die bekannte Zusammensetzung der mehrfach erwähnten Bindegewebsschicht besitzt und an den stärker verdickten Partieen fettige Metamorphose der Grundsubstanz aufweist; hier bestehen denn auch buckelförmige Verdickungen der Bindegewebsschicht; ferner ist gerade hier eine fettige Metamorphose des Bindegewebsgerüstes der Media stark ausgesprochen, und es nimmt die Metamorphose von den inneren nach den äußeren Schichten zu ab.

Fall 11.

Frau F., 46 Jahre alt. Journ.-Nr. 986.

Klin. Diagnose: Mitralstenose.

Anat. Diagnose: Endocard. mitral. chronica recurr. Stenose des Ostium mitrale, Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels, Atrophie des linken Ventrikels. Stauungslunge mit Infarkten. An den Pulmonalarterien zeigen sich bis in die feinsten Verzweigungen hinein größere und kleinere gelbliche Verdickungen und Erhabenheiten. In einzelnen Ästen sitzen ältere mit der Wand leicht zusammenhängende Embolieen.

Schnitte aus den verschiedensten Stellen der Lungen und von verschiedener Größe.

In den elastischen Faserpräparaten sieht man eine scharfe Grenze zwischen der Elastica interna und der aufgelagerten Bindegewebsschicht, die äußerst zellreich ist und relativ viele parallel angeordnete Fasern enthält; dieselben sind aber äußerst fein, so daß in den Präparaten die neugebildete Bindegewebsschicht fast frei von elastischen Elementen erscheint. Die feinen neugebildeten Fasern sind eng an die zahlreich vorhandenen Spindelzellen angelagert. Es entspricht das Bild vollkommen dem, wie es von JORES als regenerative Bindegewebswucherung beschrieben ist, und weicht durch das Fehlen stärkerer Anhäufung von elastischen Fasern wesentlich von den früher beschriebenen Bildern ab. Es gleicht hier die ganze Intimaverdickung mehr den innersten Schichten der an den übrigen Arterien gefundenen elastisch-bindegewebigen Auflagerungen der Intima. Der Verdacht, daß es sich hier in der Tat nur um einen rein regenerativen Prozeß, nicht um hypertrophische Vorgänge handelt, wird dadurch verstärkt, daß an den peripheren Ver-

zweigungen dieser Gefäße embolische Verstopfungen vorhanden sind. Indessen wird diese Vermutung dadurch hinfällig, daß in anderen und zwar auch größeren Gefäßstämmen, in denen eine Rückwirkung von Emboli ausgeschlossen scheint, sich ganz dicke etwas zellärmere Bindegewebslagen finden, an denen ebenfalls die elastischen Fasern nur in Gestalt ganz feiner Fäserchen ohne stärkere Zusammenflechtung nachzuweisen sind, und andrerseits fehlt es nicht an Stellen, wo sowohl an kleineren wie an größeren Arterien die elastischen Fasern der Bindegewebsschicht nach der elastischen Grenzlamelle zu sich dichter zusammenhäufen und dadurch die scharfe Abgrenzung der Bindegewebsschicht von der elastischen Grenzlamelle ebenso verwaschen erscheint, wie in den früheren Fällen. In den van Gieson-Präparaten ist die unregelmäßig dicke Bindegewebsschicht leuchtend rot getärbt, nur an einzelnen Stellen ist das Rot durch ein schmutziges Blau verdrängt. Die zahlreich vorhandenen Zellen dieser Schicht haben alle möglichen Formen, stimmen z. T. in Größe und Färbung mit den Muskelzellen der Media überein, zeigen an anderen Stellen mehr den Charakter von Bindegewebszellen. Hier und da, besonders in größeren Lücken der verdickten Fasermassen liegen mächtig aufgequollene, epithelartig angeordnete Gebilde mit wabenartigem oder durchsichtigem Protoplasmaleib und größeren bläschenförmigen Kernen; auch kleinere Rundzellen mit kleinen kompakten runden Kernen sind vielfach vertreten. Diese Anhäufung von Zellen in Spalträumen ist besonders in den tieferen und äußeren Schichten ausgeprägt und vor allem dort, wo die Verdickungen am stärksten sind. Die Hauptrichtung der spindelförmigen Zellelemente ist eine transversale, doch kommen auch longitudinale, auch senkrecht zur Wand verlaufende Richtungen vor. Die innersten Schichten sind ebenfalls sehr reich an Zellen, und hier finden sich auch viele gelapptkernige Leukocyten. In den Sudanpräparaten sieht man nun, daß auch hier eine ausgesprochene fettige Degeneration der Elastica interna besteht und zwar vor allem dort, wo die stärksten Verdickungen vorhanden sind. An denjenigen Stellen, wo die bindegewebige Auflagerung gering ist, erscheint die innere elastische Grenzlamelle unverändert. Auffallend ist nun, daß das Grundgewebe der Bindegewebsschicht nur an einzelnen Stellen und zwar nur in direktem Zusammenhang mit der veränderten Grenzlamelle ebenfalls fettig degeneriert ist, und daß im übrigen die fettige Degeneration bzw. Fettmetamorphose auf die Zellen beschränkt ist. Diese sind allerdings vor allem an den stärker verdickten Partieen sowohl in den äußeren wie in den inneren Schichten auf das Dichteste mit Fettkörnchen angefüllt. In den äußeren Schichten kommen richtige große Fettherde durch die Anhäufung von fettbeladenen Zellen in den Spalten des Bindegewebes zustande. Hier kommt es auch zu Auskristallisierungen, wohl durch Zerfall der Zellen ünd auch des Fettes, also zur Bildung eines echten cholesterinhaltigen Breies. In der Muskelhaut finden sich gar keine Veränderungen, auch keine stärkere Einwanderung von Gefäßen aus der Adventitia.

Das Bemerkenswerte dieses Falles ist, daß die neugebildete bindegewebige Intima, obwohl sie den reinen Typus der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes aufweist, trotzdem hochgradige degenerative Prozesse zeigt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in diesem Falle eine durch wiederholt eintretende Embolieen verstärkte ziemlich schnelle Zunahme der Blutdruckerhöhung im Lungenkreislaufe diese überhastete Bindegewebswucherung der Intima hervorgerufen hat, und daß damit auch die vorwiegende Beteiligung der Zellen an der vorliegenden Metamorphose erklärt werden kann.

Die Untersuchung der oben ausführlich beschriebenen Fälle hat als übereinstimmendes Resultat eine über die Norm hinausgehende Zunahme der inneren Schichten der Pulmonalarterienwandungen ergeben. Dieselbe war an den kleineren und mittleren Gefäßstämmen noch deutlicher ausgesprochen als an den größeren, sie war in den einzelnen Fällen sowohl an den verschiedenen Stellen des Gefäßsystems wie auch in den verschiedenen Sektoren des Umfanges einer bestimmten Gefäßstrecke sehr wechselnd, z. T. nur so geringfügig, daß sie besonders bei den älteren Personen noch in das Bereich des Normalen fallen kann, obwohl eben hier bestimmte Normen schwer gesetzt werden können. An anderen Stellen, wo sie der Hälfte oder gar der ganzen Breite der Media an Dicke gleichkam, ist sie ohne Frage als pathologisch anzusprechen. Die Verdickungen waren bei Emphysematikern ebenso ausgesprochen wie in Herzfehlerlungen und fehlten auch in den Ästen kleinerer Arterien bei der Lungentuberkulose nicht; doch können gegen die Beweiskraft der letzteren Fälle, wenn auch an den betreffenden Stellen in der direkten Umgebung der untersuchten Gefäßstelle keine tuberkulösen Veränderungen gefunden wurden, als Beispiele einer durch Blutdruckerhöhung entstandenen Sklerose Einwendungen erhoben werden.

Ob neben der Verdickung der inneren Gefäßschichten auch eine solche der Media in diesen Fällen zustande gekommen ist, ließ sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Eine wesentliche Hypertrophie der Muskelfasern oder eine Dickenzunahme der elastischen Fasern war nicht festzustellen.

Die Dickenzunahme der inneren Gefäßschichten der Pulmonalarterien kommt nun, wie obige Beobachtungen lehren, auf verschiedene Weise zustande, und zwar beteiligen sich an derselben diejenigen Elemente, welche schon in normalen Pulmonalarterien, wenigstens in den Hauptgefäßstämmen die inneren Schichten zusammensetzen, nämlich einmal eine hauptsächlich longitudinal angeordnete elastisch-muskulöse Schicht, deren elastische Faserlamellen ohne Grenze in die Lamellen der Media übergehen, und die nach innen zu von einer stärkeren elastischen Grenzlamelle bekleidet ist; zweitens eine bindegewebige Schicht, welche außerordentlich reich ist an feineren elastischen Fasern, und deren Zellen und Faserzüge hauptsächlich transversal angeordnet sind. Während aber diese beiden Schichten in normalen Pulmonalarterien scharf geschieden sind, tritt bei der Hypertrophie derselben insofern eine Änderung ein, als die innere Grenzlamelle Spaltungen aufweisen kann, so daß die Grenze zwischen elastisch-muskulöser und Bindegewebsschicht verwischt wird. Auch kann jede der beiden Schichten für sich allein unabhängig voneinander an der Vergrößerung teilnehmen. An den kleineren Arterien läßt sich eine ähnliche Zusammensetzung aus zwei Schichten, wenigstens in vielen Fällen, nachweisen, wenn auch

hier die Grenze zwischen denselben noch viel häufiger verwischt wird als an den großen Stämmen. Die beiden Schichten lassen sich kurz dahin unterscheiden, daß die eine durch die Neubildung von Zellen und elastischem Gewebe an der Außenfläche der elastischen Grenzlamelle bzw. durch Spaltung dieser inneren Grenzlamelle und Einlagerung von Zellen und elastischen Fasern in die gebildeten Spalten zustande kommt, aber so, daß eben die ganze Neubildung nach außen von der ursprünglichen Grenzlamelle, d. h. zwischen ihr und Media entsteht, also dort, wo an den größeren Stämmen sich eine besondere elastisch-muskulöse Schicht befindet. Ob es sich bei den mittleren und kleineren Arterien um echtes Muskelgewebe handelt, erscheint fraglich und der Ausdruck: elastisch-muskulöse Schicht ist bei den obigen Beschreibungen nur unter Vorbehalt angewendet. Mag es sich nun um muskulöses oder um reines Bindegewebe handeln, jedenfalls ist diese Schicht dadurch ausgezeichnet, daß sie neben dem Gehalt an feineren Fasern noch von stärkeren Lamellen, die mit der Media in direkter Beziehung stehen, durchzogen ist, und daß sich nach innen von ihr noch der Rest der alten Grenzlamelle, oft durch Abspaltungen verdünnt, nachweisen läßt.

Die andere bindegewebige Schicht ist dadurch gekennzeichnet, daß sie aus feinen neugebildeten elastischen Fasern aufgebaut ist und daß sie stets nach innen von der elastischen Grenzlamelle gebildet wird, und im Gegensatze zu der longitudinalen sog. elastisch-muskulösen Schicht eine mehr transversale Anordnung zeigt. Da nun aber an den kleinen Arterien auch in der sog. elastisch-muskulösen Längsschicht sehr viele feine Fasern neu gebildet werden können, und andrerseits die Grenzlamelle bei Ausbildung dieser elastisch - muskulösen Längsschicht durch Abspaltung stark verbraucht werden kann, so wird schließlich die Grenze zu der nach außen von der ursprünglichen Grenzlamelle gebildeten transversalen Bindegewebsschicht so stark verwischt werden, daß eine Abgrenzung nicht mehr möglich ist, und dies um so mehr, als die Richtung der Fasern weder in der einen Schicht streng longitudinal, noch in der anderen Schicht streng transversal zu nennen ist, vielmehr spitzwinklige Kreuzungen, ja selbst parallel verlaufende Anordnungen vorkommen können.

Kurz gesagt, kommt also die Verdickung an den kleineren Gefäßen dadurch zustande, daß sowohl an der Außen- wie vor allem an der Innenfläche der elastischen Grenzlamelle eine starke Zunahme von elastisch-bindegewebigen Elementen stattfindet, wobei in den nach außen gelegenen Schichten eine Hypertrophie und Spaltung des vorhandenen elastischen Fasergerüstes neben Neubildung von elastischen Fasern eine wesentliche Rolle spielt, während bei der Ausbildung der inneren Schicht nur Neubildung von Fasern in Betracht kommt.

Fragen wir uns nun, wie weit die Veränderungen mit den von Jores an der Sklerose der Aorta beobachteten Tatsachen übereinstimmen,

so läßt sich feststellen, daß auch an den Pulmonalarterien eine Zunahme der elastisch-muskulösen Schicht, bzw. der ihr entsprechenden Schichten an den kleineren Arterien statt hat. Auch die hypertrophische Schicht, welche sich der elastisch-muskulösen Schicht durch Lamellenabspaltung zugesellt, ist, wenn auch nur in geringem Umfange, vertreten. Das Überwiegende aber ist doch, wie schon Brüning hervorhebt, die Neubildung einer elastisch-bindegewebigen Intima, die nach Jores auch bei der Arteriosklerose der Aorta regelmäßig zu beobachten ist. Nur ist zu betonen, daß diese bindegewebige Intima im Gegensatze zu den Schilderungen von Jores außerordentlich reich an elastischen Fasern ist, daß diese Fasern häufig zu dichten Bündeln zusammengeflochten sind, so daß sie förmliche Lamellen oder dickere elastische Fasern vortäuschen, und daß schließlich an der Innengrenze dieser bindegewebigen Intima ebenfalls eine so starke Verdickung von feinen elastischen Fasern vorkommen kann, daß eine neugebildete Elastica interna vorzuliegen scheint. Eine größere Reihe von Untersuchungen an arteriosklerotischen Aorten hat mich überzeugt, daß auch hier ganz ähnliche Verhältnisse in der bindegewebigen Intima vorliegen, und dieselbe in zahlreichen Fällen, ja in der Mehrzahl der Fälle, außerordentlich reich an elastischen Fasern ist. Auch an der Aorta läßt sich daher, wie ja schon Jores bemerkt, eine scharfe Grenze zwischen der sog. hypertrophischen Schicht und der neugebildeten Bindegewebsschicht nicht streng durchführen. Am besten wäre es wohl, auch hier zu unterscheiden zwischen der Ausbildung eines elastisch-muskulösen Gewebes bzw. eines elastischen Bindegewebes nach außen von der ursprünglichen Grenzlamelle unter gleichzeitiger, gelegentlicher Abspaltung aus derselben nach außen zu, doch so, daß die neugebildeten Gewebe immer noch in den ursprünglichen Rahmen des elastischen Lamellensystems eingelagert sind, und der Anbildung einer elastischen Bindegewebsschicht an der Innenfläche der ursprünglichen Grenzlamelle, wobei im Auge behalten werden muß, daß durch die auf beiden Seiten stattfindenden Neubildungsprozesse eine vollkommene Verwischung der ursprünglichen Grenzlamelle zustande kommen kann. Es ist möglich, daß die von mir als bindegewebige Intima aufgefaßte Schicht von Jores als abgespaltene Systeme aufgefaßt werden, da die Unterscheidung gelegentlich große Schwierigkeiten machen kann. Indes habe ich mich mit Hilfe der Immersion stets von der Zusammensetzung dieser bindegewebigen Schicht aus feinen elastischen Fasern überzeugt, selbst wenn sie aus gröberen abgespaltenen Lamellen zu bestehen schienen. Nur durch den Vergleich mit van Gieson-, Hämatoxylin-, Sudanpräparaten ist es, wenn auch nicht in allen Fällen möglich, den Verlauf der ursprünglichen Grenzlamelle festzustellen und so zu entscheiden, was nach außen und was nach innen davon angebildet worden ist. Meine Auffassung findet in den Schilderungen von Brüning, welcher ebenfalls die Sklerose der Pulmonalarterien auf eine nach dem

regenerativen Typus gebaute Intima zurückführt, eine wesentliche Stütze.

Ich hebe diese besondere Beschaffenheit der Intimawucherung so stark hervor, weil JORES wiederholt betont, daß die degenerativen Prozesse sich fast ausschließlich in der elastisch-muskulösen Schicht, also in den nach außen von der inneren Grenzlamelle vorhandenen oder neugebildeten Gewebsschichten der Intima abspielen, selten dagegen auf die eigentliche Bindegewebsschicht übergreifen.

Meine Untersuchungen haben nun ergeben, daß man, wie schon an den normalen Gefäßen, zu unterscheiden hat zwischen isolierten Degenerationen der Media, und den Degenerationen der Intima, die gelegentlich auch sekundär auf die Media übergreifen können. Beide Arten von Degenerationen sind viel verbreiteter, als man bisher anzunehmen gewohnt war, und wie es die Balsampräparate aufzudecken vermögen, besonders aber ist zu betonen, daß diese Degenerationen weder die elastischen Fasern, noch die Muskelzellen, noch das Bindegewebe, sondern in erster Linie die diese drei Elemente zusammenhaltende Kittsubstanz betreffen, wobei allerdings nicht auszuschließen ist, daß auch die elastischen und Bindegewebsfasern Veränderungen eingehen, welche schließlich den Zerfall derselben herbeiführen. Diese die Kittsubstanz betreffenden Degenerationen beruhen in einer Art Verflüssigung oder schleimigen Degeneration, bzw. geben sie sich kund in dem Auftreten feinster Fettkörnchen. Dem Auftreten der Fettkörnchen geht eine diffuse eigentümliche Gelbrotfärbung der betreffenden elastischen Fasern oder Bindegewebslamellen voraus, aber selbst nach Auftreten der Körnchen ist in spezifisch gefärbten Präparaten sowohl das elastische, wie das Bindegewebe anscheinend unverändert, und erst bei sehr starker Verfettung leiden auch diese Elemente, und zwar allem Anscheine nach die Bindegewebsfasern, welche die elastischen Fasern umspinnen und durchsetzen, eher als die elastischen Fasern selbst. Ich bin mir aber wohl bewußt, trotz aller Versuche mit kombinierten Färbungen eine sichere Entscheidung der Frage, wo diese Körnchen zuerst entstehen, ob nicht doch Teile des elastisch-bindegewebigen Gerüstwerkes in die Fettsubstanz umgewandelt worden, nicht herbeigeführt zu haben.

Beide Arten von Degeneration treten nun sowohl in der Media wie in der Intima auf. Was zunächst die Degeneration in der Media und zwar die isoliert auftretenden anbelangt, so fand ich dieselben nur in den Wandungen größerer Gefäßstämme, auch in anscheinend normalen Pulmonalarterien, sie treten, wie oben bei den normalen Gefäßen geschildert, schichtweise auf, wobei die eine Schicht die eigentümlichen Quellungserscheinungen, die andere die Verfettungen aufweist. Häufig

ist die innere Schicht verfettet, die äußere in der schleimartigen Degeneration begriffen, doch kann es auch gerade umgekehrt sein. Was die Muskelzellen anbelangt, so sind dieselben fast stets wohl erhalten und zeigen nur bei stärkerer Verfettung der Grundsubstanz Anhäufung von Fettkörnchen um die Pole der Kerne herum, als wenn sie aus den benachbarten Fettmassen Stoffe in sich aufgenommen hätten; jedenfalls kann von einer primären fettigen Degeneration keine Rede sein.

An den kleineren Arterien fehlen diese Veränderungen völlig oder sind nur andeutungsweise vorhanden. Mehrfache Untersuchungen von Autoren haben auch dort ganz gleiche Veränderungen ergeben. Trotz der oft recht stark vorhandenen degenerativen Prozesse kann das mikroskopische Bild bei elastischen Faser- oder van Gieson-Präparaten durchaus normal erscheinen. Ich habe allerdings versäumt, auf die von Dmitrijeff besonders betonten chemischen Veränderungen der elastischen Fasern durch spezifische Färbungen zu achten und kann nur betonen, daß in den Weigert-Präparaten eine klare und scharfe Tinktion aller Fasern vorhanden war. Eine Beziehung dieser isolierten Mediadegenerationen zu den Intimaverdickungen war nicht festzustellen, sie ist auch wenig wahrscheinlich, da in den kleineren Gefäßen, wo die Intimaverdickungen oft sehr erheblich waren, Mediaveränderungen völlig fehlen; höchstens könnte man sagen, daß gerade dort, wo keine Intimaverdickung vorhanden oder zustande gekommen ist, solche Mediadegenerationen auftraten. Jedoch ist mein Material von untersuchten größeren Pulmonalarterien zu gering, um sichere Schlüsse ziehen zu können.

Was nun die Degenerationen der Intima anbetrifft, so sind dieselben viel ausgedehnter und ausgebreiteter als die isolierten Mediaveränderungen. In voller Übereinstimmung mit Jores muß ich hervorheben, daß die allerersten degenerativen Veränderungen die innere elastische Grenzlamelle und die sich daran anschließenden äußeren Schichten, d. h. die sog. elastisch-muskulösen Längsschichten betreffen. Das erste, was man sieht, ist, wie Jores bereits betont, eine gelbrötliche Tinktion der inneren Grenzlamelle oder der hypertrophischen Schicht, wie Jores sie nennt, bei der Fettfärbung mit Sudan. Diese gelbrötliche Färbung ist oft schon an solchen Stellen vorhanden, wo die darüber gelegene Bindegewebsschicht, von ihrer Verdickung abgesehen, keine Spur von Degeneration aufweist. In weiter vorgeschrittenen Fällen sind die innere Grenzlamelle und die Grundsubstanz der sich anschließenden sog. elastisch-muskulösen Schicht von feinsten Fetttröpfchen durchsetzt oder überschwemmt, ohne daß die Muskel- oder Bindegewebszellen irgend eine Veränderung aufzuweisen brauchen. Im Gegensatze zu Jores muß ich aber hervorheben, daß zu dieser Degeneration der elastischen Grenzlamelle in vorgeschrittenen Fällen regelmäßig eine fettige Degeneration der elastischen und Bindegewebs-

fasern der bindegewebigen Intima hinzutritt, daß dieselbe in der Mehrzahl der Fälle die Degeneration in der elastisch-muskulösen Schicht überwiegt, und vielfach das Bild ganz beherrscht. Je stärker die Degeneration der Grundsubstanz wird, um so eher treten nun auch in den Zellen der veränderten Gewebe Anhäufungen von Fett oder fettähnlichen Tropfen (Myelin) auf. Es macht durchaus den Eindruck, daß diese Zellen erst sekundär mit Fett infiltriert werden, wenn auch nicht geleugnet werden kann, daß gelegentlich selbst ausgedehnte Fettinfiltrationen der Zellen der bindegewebigen Schicht vorkommen, ohne daß an Ort und Stelle, oder wenigstens in nächster Nähe, eine Degeneration der Grundsubstanz vorhanden ist. Je stärker die Fettanhäufung in den Zellen wird, um so mehr werden die Fasern der Intima auseinander gedrängt. Es gewinnt den Anschein, als ob unter dem Reiz der sich in der Grundsubstanz bildenden Degenerationsprodukte eine förmliche Wucherung der Intimazellen in den Spalten stattfindet, so daß sie sich epithelartig aneinander lagern. Dazu kommen nun noch Einwanderungen von Lympho- und Leukocyten in diese Spalträume, die ebenfalls wohl auf chemotaktische Reize zurückzuführen sind. Bei der Fettinfiltration der Bindegewebszellen treten die zierlichen spindel- und sternförmigen Figuren derselben in den Sudanpräparaten auf das Schönste hervor. Je hochgradiger die Anhäufung fettinfiltrierter Zellen wird, um so lockerer wird auch das Gefüge des Bindegewebes, welches bei fortschreitender Degeneration schließlich molekulär zerfallen kann; erst dann gehen auch die elastischen Fasern, die sich auffällig lange erhalten, mit zugrunde. Die in ihrem Fett förmlich erstickenden Zellen können dann gleichfalls absterben, und aus den Myelinmassen schlagen sich sehr leicht kristallinische Gebilde, vielleicht Cholesterin, schon in kleinsten Herden nieder.

Diese Fettinfiltration der Zellen bedingt nun vor allem die buckelförmige Erhebung kleinerer Herde. Da die Degeneration der Grundsubstanz in den tieferen, d. h. äußeren Schichten beginnt, so ist auch hier die Fettinfiltration der Zellen am stärksten, so daß diese äußeren Schichten eine starke Volumzunahme erfahren; der vergrößerte Herd wird dann von den weniger veränderten oder noch erhaltenen Innenschichten der Bindegewebsintima überspannt.

Damit ist jedoch das Kapitel der vorkommenden Degenerationen noch nicht erschöpft; vielmehr läßt sich an den knotenförmigen größeren Verdickungen eine besondere Veränderung nachweisen. Diese besteht, wie auch Jores hervorhebt, darin, daß hier die in der Tiefe liegenden stark verfetteten Herde nicht bloß von einer dünnen Lamelle der noch übrig gebliebenen innersten Intimaschicht überdeckt sind, sondern von einem dicken, anscheinend aus reinem Bindegewebe bestehenden Polster überzogen werden. Untersucht man dieses Polster genauer, so läßt sich leicht feststellen, daß es nicht aus feinen Bindegewebsfibrillen, sondern aus eigentümlich hyalinen Lamellen, Balken und Bälkchen aufgebaut ist,

und daß es äußerst wenige oder gar keine elastischen Fasern enthält. In den zahlreich vorhandenen Spalten dieses hyalinen Gewebes liegen spindelförmige Zellen. Wenn überhaupt elastische Fasern vorhanden sind, so liegen sie so in die hyalinen Massen eingebettet, daß sie die die Zellen enthaltenden Hohlräume umgrenzen, also die Grenzen der Balken einnehmen, in der Mitte aber fehlen. Dieses hyaline Gewebe scheint auf zweierlei Art zustande zu kommen. Einmal durch eine hyaline Quellung der bereits vorhandenen Fasern der bindegewebigen Intima, indem anscheinend Blutplasma in die Spalträume derselben eindringt, da man nicht selten auch rote Blutkörperchen in den Spalträumen findet. Jedenfalls ist der Übergang der hyalinen Schichten zu den feinfaserigen Lamellen des Bindegewebes ein so allmählicher, die Auflockerung der elastischen Fasern und die Verteilung auf die verschiedenen Schichten eine so entsprechende, daß man annehmen muß, daß hier nur eine hyaline Degeneration des vorhandenen Gewebes vorliegt. Andrerseits aber läßt sich feststellen, daß gerade an solchen Polstern auch stärkere Zellanhäufungen besonders an den Rändern vorhanden sind, welche noch eine weitere Schicht nach innen von der bindegewebigen Intima bilden, und daß aus diesen Zellen bindegewebige Fasermassen hervorgehen oder neben ihnen vorhanden sind, welche sich als leichter Schleier bis zur Höhe des Polsters mehr oder weniger weit erstrecken, so daß es nicht ausgeschlossen ist, daß das Dickenwachstum dieses Polsters auch auf lokal gebildetem an der Innenfläche der bindegewebigen Intima neu entstandenem Bindegewebe beruht. Eine dritte zu beobachtende Möglichkeit ist die, daß sich thrombotische Massen an der Oberfläche des Polsters niederschlagen, von einwachsenden Zellen organisiert und durch hyalines Bindegewebe ersetzt werden; die Reste des Fibrins sind oft noch in großer Tiefe des Polsters nachzuweisen.

Damit wären, von etwaigen Verkalkungen, die aber nur andeutungsweise gefunden wurden, die wichtigsten degenerativen Veränderungen erschöpft.

Es fragt sich nun, in welche Beziehungen diese degenerativen Prozesse zu den hypertrophischen Vorgängen zu setzen sind.

Nach Jores handelt es sich bei der Arteriosklerose um einen hypertrophischen Prozeß an der elastisch-muskulösen Längsschicht der Gefäße mit einer nachfolgenden fettigen Degeneration derselben, an welche sich erst sekundär, gleichsam als reparativer Vorgang die Entwicklung einer besonderen bindegewebigen Intima anschließt. Die sorgfältigen Untersuchungen von Jores, die auf die Wichtigkeit der Untersuchung der verschiedenen Neubildungsprozesse in der Intima und auf die Kriterien derselben hingewiesen und den Sitz der fettigen Degeneration näher bestimmt, die große Ausbreitung derselben und die Beteiligung des elastischen

Gewebes klargestellt haben, sind in erster Linie an der Aorta und den übrigen Körperarterien gewonnen worden. Es fragt sich nun, ob diese Anschauungen auch auf die Sklerose der Pulmonalarterien übertragen werden können. In Übereinstimmung mit JORES muß ich hervorheben, daß in den Fällen von Pulmonalsklerose, bei denen wohl ausschließlich die Druckerhöhung im Lungenkreislauf als Ursache in Betracht kommt, eine Verdickung der Intimaschicht hervorgerufen wird, welche komplizierter zusammengesetzt ist, als sie etwa bei einfacher Organisation eines Thrombus oder dgl. zu beobachten ist. Denn es handelt sich dabei nicht um eine reine Auflagerung von Bindegewebe an die Innenfläche der Intima, sondern um eine starke Vermehrung gewisser fibrös- oder muskulös-elastischer Schichten, welche zwischen innerer Grenzlamelle und Media liegen, mithin um eine förmliche Hypertrophie eines bereits vorhandenen Abschnittes der Arterienwand. Daneben aber finden wir regelmäßig und zwar in viel stärkerem Maße hervortretend eine wirkliche Neubildung einer elastisch-bindegewebigen Intimaschicht an der Innenfläche der ursprünglichen Grenzlamelle. Nach JORES entsteht dieselbe bei der Sklerose der Körperarterien nur dort, wo die ersterwähnte Schicht der hypertrophischen Schicht der Arterienwand bereits degenerative Prozesse, vor allem Verfettung erkennen läßt. Unsere Untersuchungen, die bei den angewandten Methoden auch geringste Spuren von Verfettung erkennen ließen, haben aber nun ergeben, daß für die Sklerose der Pulmonalarterien eine solche Anschauung nicht zutrifft, daß vielmehr in fast allen Fällen starke Bindegewebsschichten an der Innenfläche der inneren Grenzlamelle entwickelt sein können, ohne daß diese oder die nach außen liegende hypertrophische Schicht degenerative Prozesse aufweist. Mithin komme ich zu dem Resultat, daß die bei der Pulmonalsklerose zu beobachtende bindegewebige Intimaverdickung, die aber, wie oben geschildert, eine überaus reichliche Produktion von äußerst feinen elastischen Fasern mit sich bringt, ebenfalls ein Glied in der Kette hypertrophischer Vorgänge darstellt und mit der Verdickung der elastisch-muskulösen Schicht zusammen die Reaktion auf die langdauernde Erhöhung des Blutdruckes bildet. Ob diese gewaltige Verdickung gerade der inneren Schichten der Gefäßwand, besonders die Zunahme des elastischen Gewebes, einen Schutz der muskelreichen Media darstellen soll, oder ob die Verdickung nur deswegen auf die Intima allein beschränkt ist, weil das Zusammenarbeiten der Muskelelemente der Media durch die Einlagerung gröberer elastischer Fasersysteme gestört werden würde, muß unentschieden bleiben. Fernerhin komme ich mit JORES zu dem übereinstimmenden Resultat, daß die hypertrophische Schicht der Grenzlamelle bzw. der elastisch-muskulösen Schicht am ersten der Degeneration verfällt, so daß man den Eindruck

gewinnt, als wenn dieselbe trotz der Dickenzunahme und trotz des Schutzes, den die aufgelagerte Intimaschicht ihr gewährt, doch schließlich der dauernden Überlastung gegenüber erlahmt, und nun eine Zersetzung vor allem der Kittsubstanz, schließlich aber auch ein Zerfall der elastischen und bindegewebigen Fasern erfolgt. Gegenüber JORES aber muß ich betonen, daß die von mir gleichfalls als durch Hyertrophie entstandene bindegewebige Intimaschicht an diesen Degenerationen frühzeitig und in mindestens so reichem Maße, wie die elastische Grenzschicht teilnimmt. Auch hierbei spielen die degenerativen Veränderungen der Kittsubstanzen die Hauptrolle, während die Zellen erst sekundär unter dem Einfluß der starken Fettanhäufung in der Zwischensubstanz eine Fettinfiltration erleiden.

Es ist also im Gegensatze zu JORES die Entwicklung der Bindegewebsschicht das Primäre, die Degeneration das Sekundäre, ebenso wie an der elastischen Grenzlamelle, bzw. hypertrophischen elastisch-muskulösen Schicht. Indessen ist nicht zu leugnen, daß bei schwerer Degeneration der bindegewebigen Intima eine weitere Verdickung derselben durch Neuauflagerung von Bindegewebe statthat. Auch diese verläuft nach dem Prinzip der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes, zeigt aber so vielfache Übergänge zu der Struktur der eigentlichen bindegewebigen Intima, daß es fraglich erscheint, ob nicht auch diese Neubildung als eine Reaktion des durch die Degeneration in seiner Widerstandsfähigkeit geschwächten restierenden Bindegewebes der Intimaschicht aufzufassen ist. Jedenfalls ist sicher, daß auch dort, wo keine schweren Degenerationen vorliegen, deutliche Übereinanderschichtungen von neugebildeten bindegewebigen Intimalagen vorhanden sind, so daß es den Anschein erweckt, als wenn in Zeiten zunehmenden Blutdruckes oder bei Abnahme der Widerstandsfähigkeit der ursprünglichen Bindegewebsschicht neue Lagen gebildet worden wären. Endlich sei erwähnt, daß die stärkeren buckelförmigen Verdickungen nicht nur durch neugebildetes Gewebe, sondern auch vor allem durch hyaline Quellung der innersten Schichten der bindegewebigen Intima, sowie durch Organisation aufgelagerter Thrombusmassen bedingt sind.

Die hauptsächlichsten Ergebnisse meiner Arbeit kann ich dahin zusammenfassen.

1. Die Hauptäste der Pulmonalarterie zeigen unter normalen Verhältnissen im mittleren Lebensalter folgenden Aufbau: Adventitia; Media, welche aus senkrecht oder in spitzem Winkel zueinander verlaufenden Muskellamellen zusammengesetzt ist, die jedoch in der Mehrzahl eine transversale Richtung einnehmen. Nach innen von der Media eine von ihr nicht schärfer abgrenzbare, hauptsächlich longitudinal verlaufende elastisch-muskulöse Schicht, die von dem Lamellensystem der Media durchsetzt wird, welches sich an der Innenfläche der longitudinalen Schicht zu einer stärkeren inneren Grenzlamelle verdichtet. Diese

elastisch-muskulöse Schicht kann auch aus verschiedenen einander kreuzenden Lamellen zusammengesetzt sein. Gelegentlich findet sich nach innen von der inneren Grenzlamelle noch eine im wesentlichen transversal angeordnete Bindegewebsschicht von geringer Dicke, welche sehr reich an feinen elastischen Fasern ist, die durch Zusammenflechtung dickere Lamellen vortäuschen können. In den kleineren Ästen der Arterien besteht nur eine an Bindegewebe relativ reiche innere elastische Grenzlamelle, eine besondere longitudinale Schicht an der Außenfläche oder eine bindegewebige Schicht an der Innenfläche fehlt.

2. Bei der durch langdauernde Druckerhöhung im kleinen Kreislauf hervorgerufenen Sklerose der Pulmonalarterien findet sich eine starke Verdickung der Intima, welche in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Jores und Brüning aus zwei Schichten aufgebaut ist. Die eine, und zwar die äußere, ist durch eine Verdickung der inneren Grenzlamelle und der nach außen davon liegenden elastisch-muskulösen oder elastisch-bindegewebigen Schichten, welche sie von der eigentlichen Media trennen, bedingt (hypertrophische elastische Grenzschicht). Die andere besteht in einer Verstärkung der an großen Gefäßstämmen normaler Pulmonalarterien schon zu beobachtenden, hauptsächlich transversal gerichteten bindegewebigen Lage an der Innenfläche der elastischen Grenzlamelle. Die Verdickung dieser Bindegewebsschicht oder wegen ihres reichen Gehaltes an elastischen Fasern auch als elastische Bindegewebsschicht zu bezeichnenden Wandpartie trägt den Hauptteil an den Verdickungen, dabei wird die Grenze zwischen den beiden Schichten, wie Jores betont, sehr häufig verwischt; die Verdickungen sind äußerst unregelmäßig und hängen wohl von der verschiedenen funktionellen Inanspruchnahme der betreffenden Gefäßwandstellen ab.

3. Die Neubildung der bindegewebigen Intimaschicht ist ebenso wie die Zunahme der Grenzlamelle und elastisch-muskulösen Schicht als eine gemeinsame und gleichartige Reaktion der Gefäßwand auf den erhöhten Blutdruck zurückzuführen. Eine Abhängigkeit der Entwicklung der Bindegewebschicht von vorausgegangenen Degenerationen der hypertrophischen elastischen Grenzschicht, wie Jores für die Sklerose der Aorta annimmt, besteht nicht, vielmehr treten die Degenerationen erst nach Ausbildung der Bindegewebsschicht auf; sie beginnen, wie Jores betont, in der hypertrophischen elastischen Grenzschicht, setzen sich aber auch in großem Umfange auf die neugebildete Bindegewebsschicht sowie auf die nach außen angrenzenden Mediaschichten fort.

4. Diese Degenerationen zeigen eine weit größere Ausdehnung, als die bisherigen Untersuchungen vermuten ließen, und bestehen in einer eigentümlichen Quellung oder Lockerung, oder noch häufiger in einer eigentümlichen fettigen Metamorphose der Kittsubstanz

des elastisch-bindegewebigen Gerüstes der Intima. Eine sichere Beteiligung der elastischen und Bindegewebsfasern selbst an der Verfettung, wie JORES es für die elastischen Fasern annimmt, ist nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Erst bei stärkerer Verfettung leiden auch die elastischen Fasern und die Bindegewebsfasern. Nach den Befunden an der Media scheint die Verfettung zunächst an der Kittsubstanz oder an den Fasern des bindegewebigen Teiles der Gefäßwand einzutreten. Die Fett- oder Myelininfiltration der Muskel- oder Bindegewebszellen in den entarteten Stellen folgt gewöhnlich der Degeneration der Grundsubstanz nach, erstreckt sich aber auch auf die Umgebung der degenerierten Partie.

5. Die kleinen buckelförmigen Erhebungen der mehr oder weniger gleichmäßig verdickten Intima sind in erster Linie durch die starke Fettinfiltration der Zellen bedingt; einen wesentlichen Anteil hat aber auch die über solchen Degenerationsherden leicht eintretende hyaline Quellung der innersten Schichten der neugebildeten Intima, endlich kommt noch eine weitere Verdickung durch stets neue Ausbildung von Bindegewebe von den Rändern der Verdickungen her zustande, welche infolge bald eintretender hyaliner Degenerationen nur selten elastische Fasern zu bilden imstande ist. Endlich kann die Organisation thrombotischer Massen zu weiterer Verdickung beitragen.

6. Von einer primären Degeneration der Media, sei es der Muskulatur oder sei es der elastisch-bindegewebigen Grundsubstanz ist an den mittelgroßen und kleineren Gefäßen bei der durch Drucksteigerung hervorgerufenen Sklerose der Pulmonalarterien so gut wie nichts zu konstatieren. Auch Gefäßneubildungen und Granulationsgewebswucherungen sind selbst bei starker Degeneration der verdickten Intima nicht vorhanden oder nur angedeutet. Auch an den größeren Gefäßstämmen treten die isoliert vorhandenen degenerativen Prozesse der Media, welche sich nur an der elastisch-bindegewebigen Grundsubstanz und zwar wesentlich der Kittsubstanz, nicht aber an den eigentlichen Muskelfasern abspielen, hinter den Intimaveränderungen zurück. Soweit das untersuchte Material einen Schluß zuläßt, scheinen solche Veränderungen der Media am ehesten dort aufzutreten, wo dieselbe keinen genügenden Schutz durch Verdickung der Intima erfahren hat.

Nach den vorliegenden Untersuchungen wären also die Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterien infolge erhöhten Druckes in wesentlicher Übereinstimmung mit JORES aufzufassen als ein zur Verdickung der Intima führender reaktiver Vorgang der innersten Gefäßwandschichten, in welchen sich sehr regelmäßig, wohl unter dem andauernden und noch zunehmenden Druck, eine schließliche Degeneration, und zwar im wesentlichen der Kittsubstanzen des elastischbindegewebigen Gerüstes der verdickten Intima und der angrenzenden Mediaschicht entwickelt.

Literaturverzeichnis.

BEITZKE, Über die sogenannten „weißen Flecke am großen Mitralsegel", Virchow's Arch. Bd. 163 1901.
BRÜNING, Untersuchungen über das Vorkommen von Angiosklerose im Lungenkreislauf, Ziegler's Beiträge Bd. 30 1901.
DMITRIJEFF, Die Veränderungen des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosklerose, Ziegler's Beiträge Bd. 22 1897.
JORES[1]), Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose auf Grund anatomischer und experimenteller Untersuchungen, Wiesbaden 1903.
MARCHAND, Arterien, Artikel in Eulenburg's Realencyklopädie 3. Aufl. Bd. 2, Wien und Leipzig 1894.
ROMBERG, Über Sklerose der Lungenarterien, Deutsches Archiv für klinische Medizin 1892.
—. Krankheiten der Atmungs- und Kreislauforgane, Ebstein-Schwalbe 1899.
VON SCHRÖTTER, Erkrankungen der Gefäße, Nothnagel's Handbuch Bd. 15.

[1]) Enthält ausführliche Literaturangaben.

X.

Der Epignathus und seine Genese.

Von

Prof. Dr. Ernst Schwalbe,
I. Assistent.

Aus dem pathologischen Institut zu Heidelberg.

Hierzu 5 Figuren im Text.

Wir haben in den Mißbildungen, die als Epignathi bezeichnet werden, ganz besonders interessante Objekte vor uns. Durch die Epignathi werden die echten Doppelbildungen mit den Teratomen verbunden, sowohl für die Genese der Doppelbildungen als für die Teratome und damit für eine große Reihe von Geschwülsten, die sich an die Teratome anschließen, können wir hoffen, durch die Epignathi näheren Aufschluß zu erhalten. Dieser Gedanke ist in neuester Zeit auch von WILMS[1]) ausgesprochen worden. Sicherlich kann gerade nach Kenntnisnahme der vorzüglichen WILMS'schen Arbeiten der Eindruck nur verstärkt werden, daß die Epignathi und die ihnen verwandten Bildungen eine eingehende Arbeit lohnen.

Ich werde zunächst die beiden Fälle von Epignathus, die sich in der Heidelberger Sammlung befinden, objektiv beschreiben und abbilden.[2]) Daran wird sich eine Erörterung der Verschiedenheiten in Bau und Zusammensetzung knüpfen, die bei den verschiedenen Epignathi der Literatur festgestellt sind. Wir werden sehen, daß sich eine Reihe aufstellen läßt vom komplizierteren Bau, der mehr oder weniger einem Gesamt-

---

[1]) M. WILMS, Die Mischgeschwülste, 3 Hefte, Leipzig 1899—1902.

[2]) Den Abbildungen liegen — bis auf eine — Photographieen zugrunde, die mit dem Apparat des pathologischen Instituts durch Herrn Kollegen WALTHER ERB ausgeführt wurden. Figur 2 hat Frl. K. HADLICH unter meiner Leitung angefertigt.

organismus entspricht, bis zu dem einfachen Bau des Teratoms und der Mischgeschwulst.

Daran wird sich die Erörterung über die Genese knüpfen, es wird die Frage aufgeworfen werden müssen, ob eine einheitliche Genese der besprochenen Bildungen möglich oder anzunehmen ist, wobei Gelegenheit genommen werden muß, auf die Entstehung der Doppelbildungen einzugehen. Ferner müssen wir einen Blick auf die Entstehung der Teratome werfen, was allerdings sich wohl in Kürze erledigen läßt, da namentlich die Arbeiten von WILMS hier eine ausgezeichnete Grundlage bieten.

Ehe ich zu der Beschreibung unserer Präparate übergehe, will ich eine kurze historische Bemerkung vorschalten. Wir können auch in der Geschichte der Kenntnis des Epignathus die Geschichte der Teratologie unschwer in großen Zügen wiedererkennen. Ob die Alten diese Mißbildung überhaupt kannten, ist zum mindesten zweifelhaft, die häufig zitierte Notiz des CELSUS läßt wohl nicht mit Sicherheit auf eine solche Kenntnis schließen (vgl. Anmerkung). Im 16. und 17. Jahrhundert finden wir die Mitteilungen über Mißbildungen mit solchen über Fabel-

---

Anmerkung. Ob CELSUS wirklich schon Epignathi oder ähnliche Bildungen gekannt hat, scheint mir zum mindesten sehr zweifelhaft (HESS: „Schon CELSUS scheint solche am Hals sitzende Geschwülste mit zeugungsähnlichem Inhalt gekannt zu haben. Lib. VII, 6 de re medica führt er an, daß man am Halse und Kopfe zuweilen Meliceriden und Atheromata mit Haaren, Zähnen und Knochen fände").

Die betreffenden Stellen des Lib. VII, 6 lauten in deutscher Übersetzung (Übersetzung von RITTER, Stuttgart 1840): Auf dem Kopf „entstehen viele und mancherlei Arten von Geschwülsten, welche die Griechen *γάγγλια* (Überbeine), *μελικήριδες* (Honiggeschwülte) und *ἀθερώματα* (Breigeschwülste) nennen, welche Geschwülste einige durch andere Bezeichnungen voneinander unterscheiden, diesen füge ich noch *στεατώματα* (Speckgeschwülste) bei. Obgleich diese teils am Halse, teils unter den Achseln, teils an den Seiten zu entstehen pflegen, so habe ich sie doch nicht einzeln aufgeführt, weil sich alle nur wenig voneinander unterscheiden, . . ." Später heißt es vom Inhalt: „Dort findet man vorzugsweise in jenen, welche sich prall anfühlen, steinähnliche Konkremente oder zusammengeklebte und verfilzte Haare; jene dagegen, welche dem Drucke nachgeben, enthalten entweder eine honigähnliche oder dünne breiartige Masse oder etwas, was einem geschabten Knorpel oder abgestorbenem blutigen Fleische ähnelt."

Im übrigen ist im CELSUS nichts zu finden, das sich auf unser Gebiet beziehen könnte.

Zweifellos stammen die Zitate von WASSERTHAL und MAUCHÉ aus HESS. Auch kann AHLFELD (Arch. f. Gynäkol., Bd. 7 1875) wohl kaum den Urtext eingesehen haben, da er schreibt, daß „schon CELSUS Meliceriden und Atheromata mit Haaren, Zähnen und Knochen kannte, die am Halse und Kopfe neugeborener Früchte sich zeigten." Gerade der Umstand, daß die Geschwülste bei Neugeborenen gefunden wurden, wird von CELSUS nirgends erwähnt, daher möchte ich auch bezweifeln, daß CELSUS bei seiner Beschreibung Epignathi im Auge hatte.

wesen oft in bunter Weise gemischt, doch stammt aus dem 17. Jahrhundert die erste Angabe, die auf den Epignathus bezogen werden kann (HOFFMANN 1688, vgl. AHLFELD). Im 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts werden zunächst die auffallenden Mißbildungen, unter anderen auch Epignathi rein kasuistisch mitgeteilt, bis mit der Vertiefung der Entwicklungsgeschichte diese immer größeren Einfluß auf die teratologische Betrachtung gewinnt. Die gründlichste Arbeit über Epignathus ist zweifellos die von AHLFELD [1]) (1875), auf die wir mehrfach werden zurückgreifen müssen. Durch AHLFELD wurde der Vergleich der Epignathi und ähnlicher Bildungen mit den Acardii wissenschaftlich begründet und damit ein zweifellos bedeutungsvoller Fortschritt erzielt. Von späteren Autoren sind eigentlich nur noch ARNOLD und MARCHAND für unser Gebiet von Bedeutung gewesen. Wir werden darauf noch zurückkommen müssen. — AHLFELD hat in seinem Werk über die Mißbildungen [2]) die Literatur, welche er 1875 zusammengestellt hatte, noch ergänzt. Auf dieser literarischen Zusammenstellung wird jeder, der sich eingehender mit den Epignathi beschäftigt, aufbauen. — Ebenso sind die Angaben über den Bau, sowie klinische und statistische Daten in der AHLFELD'schen Arbeit (1875) so ausführlich gegeben, daß hier wenig hinzuzufügen bleibt. Das Hauptinteresse ist zweifellos der Entstehung der Epignathi, sowie der Frage zugewandt, welche Formen der Epignathi und der gleich lokalisierten Geschwülste einheitlich aufgefaßt werden können.

Ich gehe nun zu der Besprechung der beiden in der Sammlung des Heidelberger pathologischen Instituts befindlichen Präparate über. Irgendwelche Daten über Geburtsverlauf oder Schwangerschaftsanamnese liegen nicht vor.

Männliches Kind von 29 cm Länge und 750 g Gewicht (Maß und Gewicht sind am Spirituspräparat gewonnen, geben daher nur ungefähren Anhalt). Nägel überragen die Fingerspitzen nicht. Dünne etwa 1 cm lange Härchen auf dem Kopfe. Dünnes Wollhaar am deutlichsten an Brust und Schultern.

Nabelschnur in Länge von $5^1/_2$ cm erhalten, enthält eine Vene und zwei Arterien.

Der Kopf ist unförmlich in seinem Gesichtsteil (Fig. 1). Aus der stark erweiterten Mundhöhle ragt eine im großen ganzen halbkugelige Geschwulst mit grobhöckeriger Oberfläche. Nirgends ist die Geschwulst mit den Rändern der Mundhöhle verwachsen. — Der Oberkiefer mit der Nase ist durch die Geschwulst nach oben geschlagen, so daß die Augen an der Hinterwand eines Spaltes liegen, an dessen Vorderwand die um-

---

[1]) Arch. f. Gynäkol., Bd. 7.

[2]) FRIEDRICH AHLFELD, Die Mißbildungen des Menschen, mit Atlas, Leipzig 1880.

gestülpte Nase und der Oberkiefer gelegen sind. Der Lippenwangenrand bildet eine wulstförmige Falte über der oberen Grenze der Öffnung, aus der die Geschwulst ragt, die unmittelbare obere Begrenzung der Öffnung wird durch den scharfen vorderen Rand des Oberkiefers gegeben. Die Regio submentalis ist vorgetrieben, kugelförmig gewölbt. Während der Abstand Glabella — Hinterhaupt nur $7^1/_2$ cm beträgt, ist der Abstand Scheitel — tiefster Punkt der vorgetriebenen Regio submentalis $10^1/_2$ cm.



Fig. 1.
Epignathus I. Von der Seite und etwas von oben gesehen. Ein Hölzchen ist zwischen Nasenwurzel und hinaufgeschlagener Oberlippe befestigt, um die Lage des oberen Gesichtsteils übersichtlicher zu machen.

— Die Unterlippe bildet eine Falte, die Grenze der Öffnung wird unten von dem Unterkiefer gebildet.

Die Sektion des übrigen Körpers ergab keine erheblichen Befunde. Es wurde festgestellt, daß die Gallenblase tief in die Lebersubstanz eingebettet sich findet, wie das übrigens nicht selten bei Neugeborenen angetroffen wird. Irgendwelche Mißbildungen oder Anomalieen konnten im Gebiet der Brust- und Bauchorgane nicht festgestellt werden.

Der Tumor, der aus der Mundhöhle herausragt, ist in seiner größten Ausdehnung in einer Achse, die vom Mundwinkel an annähernd halbierend gezogen wird, ungefähr 7 cm lang, in der größten Ausdehnung 8 cm hoch (kranial-kaudal) und 8 cm breit. Die Oberfläche ist, wie erwähnt, unregelmäßig höckerig, wie auch aus der Abbildung (Fig. 1) ohne weiteres hervorgeht. Die Farbe ist im allgemeinen grauweiß, an

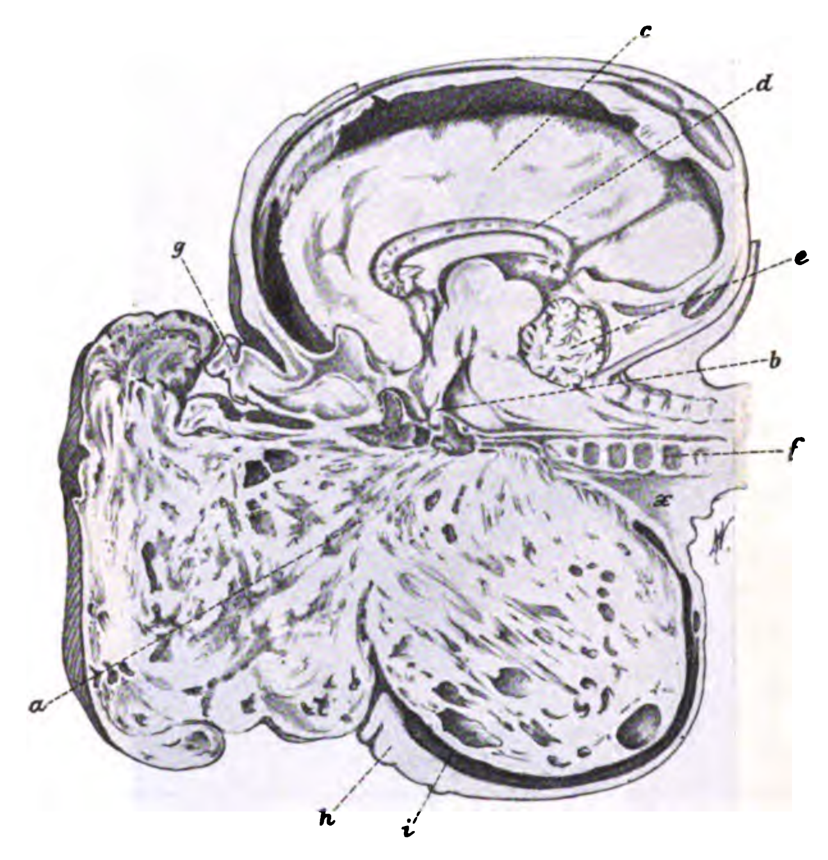


Fig. 2.

Durchschnitt durch den Kopf des Epignathus I in der Medianlinie. *a* Epignathus (man erkennt den Zusammenhang mit der Schädelbasis), *b* Hypophysis, *c* Großhirn, *d* Balken, *e* Kleinhirn, *f* Wirbelsäule, *g* Oberlippe, *h* Unterkiefer, *i* Zunge (gestrichelt).

einigen Stellen dunkelrot bis schwarz und zwar in unregelmäßig begrenzten Streifen und Flecken, die Blutungen entsprechen. Nirgends findet sich behaarte oder überhaupt deutliche Oberhaut auf dem Tumor, noch viel weniger sind organähnliche Teile irgendwo zu erkennen.

Auf dem Durchschnitt (Fig. 2) hat der Tumor einen wabenähnlichen Bau, Cyste reiht sich an Cyste. Die Größe der Cysten ist verschieden. Sie schwankt von Hirsekorngröße bis Kleinbohnengröße. An den Stellen,

wo nur kleinste Cysten vertreten sind, ist das Zwischengewebe etwas dichter, der Tumor macht daher hier einen derberen Eindruck als in den Randpartieen, die besonders in dem dem Unterkiefer anliegenden Teil größere Cysten enthalten. Die Farbe ist ziemlich gleichmäßig grauweiß, ein Zipfel, der über die Oberlippe vorragt, ist rötlich. Die Außenschicht ist an einigen Stellen membranähnlich gesondert.

Die Verhältnisse der Umgebung gehen zum größten Teil aus den Abbildungen hervor (Fig. 1 u. 2). Man sieht sowohl an der Totalansicht, wie im Durchschnitt, wie Oberkiefer und mittlerer Stirnfortsatz nach oben geschlagen sind. Dadurch sind der Oberkiefer, sowie der Nasenanteil außerordentlich reduziert. — Kinngegend und Unterkiefer sind mächtig ausgedehnt, man sieht auf dem Durchschnitt die völlig platt gedrückte Zunge angedeutet. Ebenso ist der breite Ursprung des Tumors an der Schädelbasis deutlich. Gegen die Gehirnhöhle ist der Tumor völlig abgeschlossen, mit der Hypophysis, die auf dem Durchschnitt sichtbar ist, zeigt der Tumor nicht den geringsten Zusammenhang. — Die Luftröhre und der Kehlkopf sind wohl ausgebildet, die Öffnungen des Kehlkopfs und der Mundhöhle sind leicht passierbar, Epiglottis völlig gut ausgebildet. Hinter der Kehlkopföffnung findet sich die enge, aber gut ausgebildete Ösophagusöffnung, die von dem Ösophagus des Thorax aus sich gut sondieren läßt. Hinter dem Ösophagus, zwischen diesem und der Wirbelsäule, findet sich direkt kaudal von der eigentlichen Tumormasse eine schleimige, glasige Masse, an der Stelle x des Durchschnitts. Dieselbe endigt oberhalb der Pleurae. (Mikroskopisch glich diese Masse myxomatösem Gewebe.)

Bezüglich der mikroskopischen Untersuchung kann ich mich auf die Wiedergabe weniger Hauptpunkte beschränken. Es ist selbstverständlich, daß eine ganze Reihe von Stücken untersucht wurde, um möglichsten Einblick in den Aufbau zu erlangen. Wir können sagen, daß wir dem Bau nach ein typisches Teratom einfacherer Art vor uns haben. Es wurden Bestandteile aller drei Keimblätter nachgewiesen. Bekleidet ist der Tumor mit einer Schicht Epithel vom Charakter der Oberflächenepithelien, freilich fehlen Haare und Anhangsgebilde. Zerstreut finden sich kleine Cysten, die mit Zellen von Oberflächenepithelcharakter ausgekleidet sind. Ferner finden sich als Derivat des Entoderms Schläuche von hohen cylindrischen Zellen mit hyalinem Innensaum, zweifellos Darmepithelien. — Endlich finden wir viel Bindegewebe, das den Raum zwischen den Cysten ausfüllt und einzelne Inseln hyalinen Knorpels. An manchen Stellen sind Verkalkungen vorhanden. Da in dem Tumor durchaus nichts gefunden wurde, was nicht von Teratomen bzw. „Embryomen“ bekannt wäre, so darf ich wohl auf ausführliche Wiedergabe des mikroskopischen Befunds verzichten.

Es sei nur noch hinzugefügt, daß die Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen nirgends Knochen, der makroskopisch wahrnehmbar gewesen wäre, ergab.

Endlich erwähne ich, daß ich den Darminhalt des Fötus untersuchte, jedoch nur unbestimmbare Zellreste und Pigment, jedenfalls keine Lanugohärchen fand.

Ich hatte die Überlegung angestellt, daß eine solche Untersuchung eventuell über die Schnelligkeit des Wachstums des Epignathus einen Anhalt geben könnte. Da bei der beschriebenen Ausdehnung des Tumors Schlucken absolut unmöglich ist, so würde der Befund von Lanugohärchen im Darm einen gewissen Hinweis enthalten können, wann völlige Schluckunmöglichkeit eintrat. Da der Befund negativ ausfiel, erübrigt sich eine ausführliche Erörterung.



Fig. 3.
Epignathus II. Ansicht von vorn.

Der zweite Fall betrifft einen 32 cm langen Fötus.

Fingerkuppen desgl. Zehenkuppen überragen die Nägel.

Der Körper zeigt feine Wollhärchen, besonders deutlich an den Schultern und dem unteren Teil des Rückens.

Typische hochgradige Akranie (Fig. 3 bis 5).

Aus dem Munde ragt eine gut walnußgroße Geschwulst mit behaarter Haut bedeckt, mit leicht lappiger Oberfläche.

Öffnet man den Mund, so bemerkt man, daß der Tumor mit einem häutigen Stiel breit in der hinteren Gaumengegend inseriert, zu beiden Seiten des mittleren Stieles finden sich zwei Lappen, die kontinuierlich in den Tumor übergehen, also einen Teil desselben bilden (vgl. Fig. 3—5). Der rechte Tumorlappen scheint dem Gaumen aufzusitzen, der linke läßt sich von demselben trennen. — Die Tumoroberfläche geht rechts

kontinuierlich in die Haut der Oberlippe über (Fig. 4). Die Nase ist breit nach oben geschlagen, wie platt gedrückt. Links verbindet eine dünne häutige Brücke Tumor und Oberkiefer.

Wir haben also einen breitbasig aufsitzenden Tumor, der bei der Betrachtung von unten in drei Teile zerfällt, in einen mittleren schmalen, stielartigen, und in zwei seitliche Lappen. Der mittlere ist als Stiel nicht völlig abgesetzt. Der Unterkiefer ist breit, in der Mitte der Außenfläche eingezogen. Von der Mitte aus nach rechts schräg sich erhebend findet sich ein harter Wulst, der nach hinten in ein schmales Band ausläuft, das unmittelbar unter dem Tumorteil inseriert. Vorn fühlt der Wulst sich knochenhart an. Zu beiden Seiten des Wulstes findet sich eine Zunge, die rechte seitweits nach rechts umgelagert.



Fig. 4.
Epignathus II. Ansicht von der Seite. Man sieht den Übergang von Oberlippenhaut zur Haut des Epignathus.

Auf dem Durchschnitt ist der Tumor ziemlich gleichmäßig gelb, im unteren Teil enthält er eine lappige weichere Masse.

Der mediane Durchschnitt ergibt, daß sich der Tumor breitbasig inseriert, der Stiel ist, wie bei der äußeren Untersuchung schon festzustellen, nicht frei, enthält Knochen. Rechts geht die Insertion des Tumors bis zur Oberlippe, immer dem Knochen anliegend; links hebt sich der Tumor vom Gaumen ab.

Der Befund wird durch die Akranie kompliziert, auf welche hier nicht eingegangen wird. Es beginnt die Insertion des Tumors an der vorderen Grenze des Occipitale basilare.

Sieht man auf den Unterkiefer von oben, so ist das Wurzelstück

der Zunge unpaar, beiden Zungen gemeinsam, die Zunge ist in ihrem vorderen Teil durch den vorher beschriebenen Wulst gespalten.

Von der mikroskopischen Untersuchung ist nur wenig mitzuteilen. Es wurden eine Scheibe aus der Mitte bis zu dem knöchernen Stiel reichend entnommen und Übersichtsschnitte angefertigt. Die mikro-



Fig. 5.
Epignathus II. Von vorn mit geöffnetem Mund, Geschwulst nach oben gezogen.

skopische Untersuchung ergab Haut mit Anhangsgebilden, die Hauptmasse des Tumors aus Fett bestehend; aus Fett bestand die lappige, weiche Masse, die bei der makroskopischen Beschreibung erwähnt wurde. Die Färbbarkeit der Gewebe hatte in diesem Fall durch die Sammlungskonservierung noch mehr gelitten als im ersten Fall; Einzelheiten sind nicht festzustellen. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Bestand-

teile des äußeren und mittleren Keimblatts in dem Tumor gefunden wurden, Haut, Fett und Knochen. Entodermale Bestandteile, Darmepithelien oder dgl. waren an den untersuchten Übersichtsschnitten nicht nachweisbar.

Die nähere Besprechung unserer Fälle möchte ich im Zusammenhang mit anderen vornehmen, so daß uns die Haupterscheinungen der als Epignathi bezeichneten Bildungen vor Augen geführt werden. Ich bin der Ansicht, daß man die Epignathi in vier Hauptgruppen zwanglos einordnen kann. In jeder Gruppe sind wieder verschiedene Abstufungen, Übergänge von komplizierteren zu einfacheren Bildungen vorhanden; Übergänge vermitteln auch die vier Gruppen, die daher wohl künstlich erscheinen könnten. Doch sind sie in typischen Fällen wohl charakterisiert. Folgendermaßen stellen sich diese Gruppen dar:

Erste Gruppe. An dem Gaumen oder in der Nachbarschaft des Gaumens in der Mundhöhle eines Fötus ist der Nabelstrang eines zweiten Fötus befestigt. Dieser zweite Fötus kann mehr oder weniger gut ausgebildet sein.

Zweite Gruppe. Aus der Mundhöhle eines Fötus hängen Körperteile eines zweiten Fötus, die sich ohne weiteres als ausgebildete Organe bzw. Körperteile (untere Extremitäten, Geschlechtsteile etc.) erkennen lassen.

Dritte Gruppe. Aus der Mundhöhle ragt eine unförmliche Masse, an der keine organähnlichen Teile zu erkennen sind. Die Untersuchung ergibt den Bau eines Teratoms.

Vierte Gruppe. Ein größerer oder kleinerer Tumor befindet sich am Gaumen oder in der Mundhöhle, die Untersuchung ergibt eine mehrgewebige Zusammensetzung, den Typus der Mischgeschwülste.

Ich will nun für jede dieser Gruppen ein oder mehrere Beispiele aus der Literatur anführen, die zugleich die Übergänge zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen sollen.

Als Anhang gebe ich eine kurze Übersicht über die Fälle von Epignathus, die seit Ahlfeld's und Arnold's Arbeiten veröffentlicht sind. Die von diesen Autoren gebrachte Literatur nochmals zu besprechen, halte ich für überflüssig, es braucht wohl kaum gesagt zu werden und geht zur Genüge aus der Arbeit hervor, daß ich auch die ältere Literatur kenne und berücksichtige.

Erste Gruppe.

Die Fälle, die zu der ersten Gruppe gerechnet werden können, sind ganz außerordentlich spärlich. Geoffroy St. Hilaire zitiert zwei Fälle von Breschet, die aber wenig genau beschrieben sind.[1])

---

[1]) Geoffroy St. Hilaire, Histoire générale et part. des anomalies etc. ou Traité de Tératologie Paris. J. B. Baillière 1836 Tome III p. 252

Andere Fälle, wie der von RIPPMANN (Dissertation, Zürich 1865) können bei einigermaßen kritischem Vorgehen nicht hierher gerechnet werden. Am besten beschrieben ist wohl der Fall von BAART DE LA FAILLE. Leider konnte ich mir diese seltene Abhandlung auf den Bibliotheken von Heidelberg, Berlin und Straßburg ebensowenig verschaffen, wie im Buchhandel. Ich zitiere den Fall nach SCHATZ, der den Fall auch abbildet; eine weitere Beschreibung und Abbildung finden sich bei AHLFELD (1875) und in AHLFELD's Atlas. SCHATZ [1]) beschreibt den Fall folgendermaßen: „Bei einer Vierlingsschwangerschaft, welche in der Mitte der Zeit unterbrochen wurde, war der erste Vierling vollkommen oder nahezu normal entwickelt, während der zweite als Epignathus von Handtellergröße aus des ersten Mund hing, und der dritte und der vierte als Acephali mit gabelförmig sich vereinigenden Nabelschnüren im Gaumen des ersteren (ausgebildeten) Vierlings inserierten und dort mit ihren Gefäßen mit den Vasa spheno-palatina desselben kommunizierten.“ Hier haben wir also zweifellos Acardii, die mit den Nabelschnüren am Gaumen der Autositen hingen, allerdings ist der Fall kompliziert, es ist eine geschwulstähnliche Masse am Mund des Autositen vorhanden, nicht ein, sondern zwei unausgebildete Individuen hängen mit ihren Nabelschnüren am Gaumen des Autositen. Doch ist der Fall wohl geeignet, uns ein Bild unserer Gruppe I zu geben.

Zweite Gruppe.

Als Beispiel dieser Gruppe des Epignathus soll Fall III von HESS angeführt werden. [2])

Man sieht aus der Abbildung, daß erstens ein an der linken Wange befindlicher Tumor und zweitens eine zum Munde des Fötus heraushängende Masse unterschieden werden kann. An dieser letzteren erkennt man unschwer untere Extremitäten sowie ein Konvolut, das darmähnlich erscheint. Diese Geschwulst hing mit Gaumen, Schlund

Anm. 3: „M. FR. LAUTH, dans sa thèse . . . sur les diplogénèses, . . . Paris 1834. indique d'après M. BRESCHET, deux cas où les débris d'un petit foetus se trouvaient attachés à la voûte du pharynx chez des sujets d'ailleurs normaux par des cordons ombilicaux dont les vaisseaux étaient fournis par les sphéno-palatins.“ — Diese Fälle würden am besten in die erste Gruppe gehören, leider ist die Beschreibung LAUTH's nach GEOFFROY ST. HILAIRE nicht ausführlicher als mitgeteilt. Doch beweist die Beobachtung immerhin, daß solche Fälle von Nabelschnurinsertion beobachtet sind, ohne die Komplikationen, die wir in dem Fall BAART DE LA FAILLE finden.

[1]) Klinische Beiträge zur Physiologie des Fötus, Berlin 1900 (Sonderabdruck aus d. Arch. f. Gynäkol., Bd. 19. 24. 27. 29. 30. 53. 55. 58. 60).

[2]) Anmerkung. Die HESS'sche Abbildung ist auch im Atlas von AHLFELD reproduziert, Taf. VI Fig. 3.

und Lippen zusammen. Teilweise war die Geschwulst mit behaarter Haut bedeckt. In der Geschwulst an der Wange, die ganz mit Haut bedeckt war, ließ sich eine komplizierte Struktur nachweisen. Neben Knochen fanden sich Gebilde, die möglicherweise als Nerven angesprochen werden konnten, doch scheint diese Vermutung nach der Beschreibung außerordentlich zweifelhaft. Bindegewebe war reichlich vorhanden. Die Knochen ließen an Rudimente einer vorderen Extremität denken. Knorpel, Haut, Darmabschnitte wurden auch mikroskopisch nachgewiesen. Es handelt sich hier, wie ohne weiteres feststellbar ist, um eine Bildung, die noch außerordentlich viele Teile eines ausgebildeten Fötus erkennen läßt. Wir haben hier zusammenhängend untere Extremitäten und Darm, weniger deutlich eine obere Extremität.

Als weiteren Fall der Gruppe II wähle ich ein Beispiel aus der neueren Literatur, den Fall von Kreutzmann. Derselbe kann uns zugleich als Bindeglied der Gruppe II und III gelten und soll deshalb hier genauer wiedergegeben werden.

Der Fall von Kreutzmann ist unter Marchand's Leitung bearbeitet. Es war die zum Munde heraushängende Geschwulst von dem behandelnden Arzt wegen Erstickungsgefahr des Kindes exstirpiert worden, das pathologische Institut in Marburg erhielt daher die Geschwulst getrennt von der Leiche des Kindes, daß 3 Tage nach der Geburt starb. Ich lasse zunächst einen kurzen Auszug aus dem von Marchand aufgenommenen Sektionsbefund folgen:

Ausgetragenes weibliches Kind 49 cm lang. Gestalt und Maße des Kopfes werden genau mitgeteilt. Die Mundöffnung ist stark erweitert, $3^1/_2$ cm breit, unregelmäßig viereckig. Die Unterlippe und Nase stark in der Form verändert. Der Alveolarrand des Oberkiefers ist abgeflacht. In der Mitte des harten Gaumens wölbt sich eine geschwulstartige Masse hervor, welche eine feste knöcherne Einlagerung einschließt, die auf der linken Seite mit dem harten Gaumen in Verbindung steht, aber etwas beweglich ist. Rechts verläuft neben dem Vorsprung ein breiter Spalt im Gaumen, welcher etwa bis zum Alveolarfortsatz reicht und mit Schleimhaut bekleidet ist. In dem hinter der Geschwulst gelegenen Teil des Gaumens verbreitert sich der Spalt, welcher auch den weichen Gaumen mit Einschluß der Uvula durchsetzt, bis zu $1^1/_2$ cm. Die erwähnte vorspringende Masse ist durch einen stielartigen Fortsatz, der ungefähr die Breite des Spaltes einnimmt, mit dem Vomer und der Schädelbasis verbunden. Der Unterkiefer hat ziemlich normale Gestalt und Stärke, ist aber rechts nach abwärts gebogen. Die Schädelbasis zeigt an der Innenfläche keine besondere Veränderung, die Gegend der Sella turcica ist etwas flach. Das Gehirn zeigt nichts Abnormes.

Es fand sich eine Abnormität am Herzen, ein Septumdefekt im oberen Teil der Ventrikelscheidewand, sowie eine Verlagerung der großen

arteriellen Gefäßstämme. Es entsprang zwar die Aorta aus dem linken, die Pulmonalis aus dem rechten Ventrikel, doch war die Aorta mehr nach vorn, die Pulmonalis nach hinten gelagert. Über die Eihäute ist nur mitgeteilt, daß der behandelnde Arzt nichts Abnormes an der Placenta bemerkte.

Die Geschwulst, welche den Epignathus darstellt, war fast faustgroß, 360 g schwer. Der größte Teil der Oberfläche war mit Haut bedeckt, auf der sich feine Wollhärchen befanden. An einer dem Mund abgekehrten Stelle nahe dem unteren Rand der Geschwulst fanden sich an der Geschwulst Gebilde, die als Perineum und äußere weibliche Genitalien gedeutet werden konnten. — Zum größten Teile bestand der Tumor aus cystischem Gewebe, zum Teil war er lipomähnlich. Die Cysten waren meist klein, stecknadelkopfgroß, entleerten eine schleimige, fadenziehende Flüssigkeit. Es wurden größere Gefäße, sowie Knorpel in der Nähe der äußeren Genitalien nachgewiesen, und zwar in einer Form, die an ein rudimentäres Becken denken läßt. Doch ist diese Deutung wohl unsicher. Desgleichen ist es zweifelhaft, ob eine Harnröhre an den äußeren Genitalien angenommen werden muß.

Die mikroskopische Untersuchung ergab an einigen Stellen Drüsen acinöser Natur mit Ausführungsgängen, die Cylinderepithel trugen. Epithel, Muskelschichten waren nachweisbar. In den größeren Cysten häufig Cylinderepithel, auch niedriges Epithel, selten Flimmerepithel. Der Befund von Retinalpigment ist wohl zweifelhaft.

Dritte Gruppe.

Als Typus der dritten Gruppe kann der von uns beschriebene Fall 1 gelten. Als weiteres Beispiel füge ich den Fall Koch an. — Unser Fall 2 würde sich alsdann anreihen als ein Übergang zu der vierten Gruppe.

Koch, Konrad, Über einen Fall von Epignathus, Inaug.-Diss., Erlangen 1899.

Das Kind ist männlichen Geschlechts, von einer Länge von $34^1/_2$ cm. Äußerlich keine Bildungsfehler. Der Mund ist weit aufgesperrt, die Entfernung der Oberlippe von der unteren beträgt in der Mitte $3^1/_2$ cm, die Entfernung der beiden Mundwinkel beträgt $2^3/_4$ cm. Aus dem Munde tritt eine große Geschwulst hervor, die bei ihrem Austritt eine Dicke von $2^1/_2$ cm hat. Der Tumor ragt nicht in das Gehirn hinein. Zunge normal groß. Die Geschwulst mißt 12 : 10 cm und besteht aus unzähligen größeren und kleineren traubenartigen Gebilden. Meist sind diese aus kleinen beerenförmigen Cystchen zusammengesetzt; die eine schleimige Masse enthalten. An einigen Stellen findet sich zwischen derben Strängen weiche Gehirnmasse. Mikroskopisch ließ sich in der Peripherie der Geschwulst Epidermis an einigen Stellen nachweisen, die

Hauptmasse bestand aus Glia und Gehirnsubstanz. In den Septen teilweise reichlich Spindelzellen, so daß sarkomähnliches Gewebe zustande kommt. In diesem auch glatte und quergestreifte Muskelfasern. In den Cysten sind deutlich papillentragende Gebilde vorhanden, die mit den Plexus chorioidei verglichen werden. Haare, Nägel, Zähne, Knochen, Knorpel konnte nicht gefunden werden.

Was die Genese betrifft, so meint Verf.: „Es dürften die Erklärungen AHLFELD's über die Entstehung von Epignathus, die sehr einfach und einleuchtend sind, als die allein richtigen anzusehen sein." Für den beschriebenen Fall könnte man auch „mit der Möglichkeit rechnen, daß es sich überhaupt nicht um eine Doppelmißbildung handelt, sondern daß ursprünglich eine Keimanlage vorhanden war und die Entstehung der Geschwulst auf eine Entwicklungsstörung im Sinne der COHNHEIM'schen Geschwulstlehre zurückzuführen sei."

Als Beispiel einer vierten Gruppe von epignathusähnlichen Bildungen wähle ich einen von ARNOLD[1]) beschriebenen Fall (1898).

Ich gebe den Fall möglichst kurz wieder, möchte aber auf diese Arbeit besonders hinweisen, sie scheint mir bei neueren Erörterungen über den Epignathus viel zu wenig berücksichtigt zu sein.

Bei einem 13jährigen Mädchen entfernte Dr. SCHÜTZ in Mannheim einen Rachenpolypen, der nach der sehr zuverlässigen Anamnese sicher kongenital war. Es entsprang der Polyp von der linken Hälfte der Hinterfläche des weichen Gaumens, ein wenig nach links von der Mittellinie. Die anatomische Untersuchung ergab einen cutisähnlichen Überzug mit zahlreichen grübchenartigen Vertiefungen und Lanugohärchen. Die Hauptmasse des Tumors bestand aus Fett. Vom Stielende aus zieht ein Knorpelplättchen gegen das freie Ende, ohne dasselbe vollständig zu erreichen. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich der hautartige Überzug aus Epidermis, Rete Malpighi und Lederhaut zusammengesetzt. Neben den Haaren fanden sich reichlich Talgdrüsen. Schweißdrüsen fehlen.

ARNOLD hat unter eingehender Berücksichtigung der Literatur das Verhältnis dieser Bildungen zu den Epignathi besprochen, und eine sehr

---

[1]) ARNOLD, Über behaarte Polypen der Rachenmundhöhle und deren Stellung zu den Teratomen, Virch. Arch. 111.

[1]) Anmerkung. Von den älteren Arbeiten ARNOLD's kommen für unser Gebiet noch zwei in Betracht, Virch. Arch. Bd. 43 u. 50.

Ich möchte von neueren Arbeiten besonders noch auf M. B. SCHMIDT, Virch. Arch. 162, hinweisen. SCHMIDT vergleicht hier seinen ersten Fall mit ARNOLD's lipomatösem Teratom der Stirngegend. Er nimmt für seinen Fall jedenfalls einen autochthonen Ursprung an. SCHMIDT bezeichnet in der Arbeit ein Teratom als Rudiment eines parasitären Embryo, Teratome würden nach ihm also stets heterochthon sein, die ARNOLD'sche Einteilung wird nicht angenommen.

übersichtliche Tabelle aufgestellt. Seine Meinung bezüglich der in Rede stehenden Polypen geht dahin, daß dieselben von einer Keimverlagerung abzuleiten seien. Er erörtert die verschiedenen Möglichkeiten, wie behaarte Rachenpolypen in verschiedenen Phasen der Entwicklung der Rachenmundhöhle, der Hypophyse und der Umbildung der ersten Kiemenspalte entstehen können. Er hält an seinem schon früher (VIRCH. Arch. 43) ausgesprochenen Grundsatz fest, nur dann bei solchen Geschwülsten die Existenz eines zweiten Keimes anzunehmen, wenn zweifellose Teile eines Fötus vorhanden sind. Er stellt schließlich autochthone den heterochthonen Teratomen gegenüber, eine nicht genügend beachtete Unterscheidung. Wir werden im Verlauf unserer Besprechung mehrfach auf die Arbeit zurückkommen.

Noch einfachere Mischgeschwülste des Gaumens, als der ARNOLD'sche Fall darstellt, finden wir z. B. in der Arbeit von WILMS p. 223 erwähnt.

Anhang.

Es sind hier nur die Fälle, die seit AHLFELD's (1880) und ARNOLD's Veröffentlichungen publiziert wurden oder weder an anderen Orten dieser Arbeit noch in den oben genannten Abhandlungen zitiert sind, berücksichtigt. Vollständigkeit wurde erstrebt, dürfte aber namentlich für die ausländische Literatur kaum erreicht sein, da mir aus derselben nur wenige Fälle bekannt wurden. Die schon von anderer Seite ausführlich referierten Fälle habe ich nicht nochmals in extenso gegeben. Ich habe notiert, wo die betreffenden Fälle ausführlicher referiert sind, ohne daß damit gesagt ist, daß ich mich auf die Einsichtnahme der Referate beschränkt habe. Ist ein ausführliches Referat leicht zugänglich, so habe ich hier dasselbe nicht wiederholt.

Die Fälle der neueren Literatur.

OTTO, R., Über einen Epignathus, Arch. f. Gynäkol. Bd. XIII 1878 (Referat bei KREUTZMANN).

MÜLLER, ERNST, Beitrag zur Kasuistik der menschlichen Mißgeburten, I. ein Epignathus, Arch. f. Gynäkol. Bd. XVII (Referat bei KREUTZMANN).

MAUCHÉ, Ph., Über einen Fall von Epignathus, Inaug.-Diss. Berlin 1872 (Referat bei KREUTZMANN. Von AHLFELD in seinem Werk über Mißbildungen nicht zitiert. Zitiert von ARNOLD).

MARTIN, Epignathus, Greifswalder medizin. Verein, Münch. med. Wochenschr. 1900 S. 336 (kurze Notiz).

MARCHAND, Demonstration eines Epignathus, Ges. Geburtsh. Leipzig, Centralbl. f. Gynäkol. Jhrg. 26. S. 529 (Ref. in Anat. Jahresber.).

MARCHAND spricht sich hier für Entstehung des Epignathus aus einem Richtungskörperchen, nicht aus einer isolierten Blastomere aus.

Anmerkung. Zu den Zitaten AHLFELD's muß ich noch bemerken, daß der Fall von BLUNDELL, Principles and practice of obstetrics, London 1834, in der genannten Quelle von mir nicht aufgefunden werden konnte.

STANZE, Ein Fall von Epignathus und polypenförmigem Fibrolipoma myxomatodes congenitale der rechten Nasenhöhle, Inaug.-Diss. München 1902 (Referat in Anat. Jahresber.).

STANZE beschreibt eine interessante Kombination von Epignathus mit einem Fibrolipoma myxomatodes congenitale. In bezug auf die Entstehung des Epignathus schließt sich Verf. im wesentlichen an AHLFELD an.

ROMEY, EMIL, Ein Epignathus mit cyklopoider Gesichtsbildung, Inaug.-Diss. Königsberg i. P. 1892.

Bei einem unvollkommenen Cyklops mit Synotie fand sich am vordersten Ende einer, wie der Verf. beschreibt, unmittelbar unter der Nase gelegenen Rüsselbildung ein Weichteil, der bei mikroskopischer Untersuchung verschiedene Gewebe erkennen ließ. „So sieht man neben vielem Bindegewebe zerstreute Inseln von Knochenzellen, dann wieder drüsenähnliche Bildungen, ferner Linsensubstanz und Linsenepithel.“ Dieser Weichteil wird als Epignathus gedeutet. Die Deutung des Falles ist wenig einwandsfrei. Es kann daher auch nicht zugegeben werden, daß in dem Fall ROMEY ein sicher konstatiertes Zusammentreffen von Hydramnion und Epignathus (KOCH, Diss. S. 13) vorliegt, weil die Deutung dieses Epignathus eine sehr zweifelhafte ist.

SANGALLI, G., Epignathus di forma rarissima, Gaz. med. lomb. April 1895 (Referat in Virchow-Hirsch's Jhrsber. Original nicht zugänglich).

Es handelt sich um eine große Geschwulst vom Bau eines Teratoms.

SCHATZ, Die Gefäßverbindungen der Plazentakreisläufe eineiiger Zwillinge usw., Arch. f. Gynäkol. Bd. 29, auch enthalten in der Monographie: Klinische Beiträge zur Physiologie des Fötus, Berlin 1900 S. 183. 184.

SCHATZ beschreibt und bildet ab einen Epignathus von nicht hochgradiger Ausbildung. Hühnereigroßer Tumor mit behaarter Haut. Ursprung an der Schädelbasis. Die größte Masse bestand aus Fettgewebe innerhalb der umkleidenden Cutis. Eine erbsengroße serös ausgekleidete Höhle sowie ein freier etwa zentimeterlanger dünner Knochen fanden sich in dem Tumor. Außerdem fanden sich Abnormitäten besonders des Herzens und der großen Gefäße.

Bisherige Anschauungen über die Entwicklung des Epignathus.

Es liegt mir fern hier im einzelnen auf die verschiedenen Anschauungen über das Wesen und die Genese des Epignathus einzugehen. Nur die neueren durch die moderne Entwicklungsgeschichte gestützten Ansichten sollen hier in den Hauptzügen besprochen werden.

Betreffs früher aufgestellter Meinungen verweise ich auch hier auf die Arbeit von AHLFELD.

Suchen wir uns einen allgemeinen Überblick zu verschaffen, so muß gesagt werden, daß die verschiedenen Theorieen und Auffassungen des Wesens und der Genese des Epignathus in zwei große Hauptgruppen naturgemäß gesondert werden können. Die erste Gruppe umfaßt alle die verschiedenen Theorieen, die den Epignathus als Doppelbildung auffassen, die zweite Gruppe dagegen die Ansichten, nach welchen der Epignathus aus dem Körper des Autositen abzuleiten ist, die also den

Epignathus zu den Einzelmißbildungen stellen. Die zweite Theorie ist, soweit ich aus der Literatur ersehen kann, stets nur für eine beschränkte Anzahl der Formen von Epignathusbildungen in Anspruch genommen worden, liegt es doch auf der Hand, daß diese Anschauung nur schwer auf Epignathi zu übertragen wäre, die unserer ersten Gruppe angehören. Es ergibt sich für die Vertreter der zweiten Ansicht ohne weiteres, daß sie nicht eine einheitliche Auffassung aller Epignathusformen erstreben, während die Anhänger der ersten Theorie eine solche einheitliche Genese mehr oder weniger bestimmt beanspruchen.

Von den älteren Theorieen soll hier nur auf die GEOFFROY ST. HILAIRE's hingewiesen werden, weil von diesem der Ausdruck Epignathus stammt. Andere Theorieen (Duplicitas parallela etc.) haben nur noch ein historisches Interesse. AHLFELD hat in seiner Arbeit bezüglich der Genese der Epignathi eine Theorie aufgestellt, die lange Zeit maßgebend war und auch heute noch von vielen als maßgebend angesehen wird. AHLFELD erklärte den Epignathus für einen in der Mundhöhle des Autositen befestigten Acardius und definiert direkt: „Unter Epignathus versteht man einen Acardiacus amorphus, der mit der Mundhöhle, zumeist mit dem harten Gaumen seines Zwillingsbruders in Verbindung steht."

In der Hypothese, die AHLFELD über die Genese der Epignathi aufstellt, wird angenommen, daß es sich um ursprünglich zwei gleich gut ausgebildete Embryonalanlagen handelt, beide mit den Kopfenden einander zugekehrt. Eine dieser Anlagen bleibt in der Ausbildung zurück (A) und wird von der gut sich entwickelnden Anlage (B) überwachsen, so daß der Kopf von B sich über A schiebt und A zuletzt ganz unter den Kopf von B, der die Kopfkrümmung durchgemacht hat, gelangt. — Das Schema, das AHLFELD gibt, ist bekannt.

Ich kann nicht finden, daß diese Theorie jede Schwierigkeit beseitigt, daß nach derselben die Entstehungsweise „leicht zu begreifen ist", wie AHLFELD meint. Die Tatsachen, welche wir, seitdem AHLFELD die eben ausgeführte Theorie aufgestellt hat, speziell über die menschliche Entwicklung kennen gelernt haben, lassen die AHLFELD'sche Theorie in der ausgesprochenen Form als nicht haltbar erscheinen, ebenso wie seine Theorie über die Entstehungsweise des Acardius als Allantoisparasit nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Das hat MARCHAND [1]) schon in seiner klaren, überzeugenden Weise auseinandergesetzt, das wird weiterhin aus den späteren entwicklungsgeschichtlichen Ausführungen zur Genüge hervorgehen. Die AHLFELD'sche Theorie, die vor Bekanntwerden wichtiger entwicklungsgeschichtlicher neuer Untersuchungen 1875 und 1880 aufgestellt wurde, nimmt zu wenig Rücksicht auf die jetzt be-

---

[1]) MARCHAND, Artikel Mißbildungen in Eulenburg's Realencyklopädie der gesamten Heilkunde 1897.

kannten Verhältnisse des menschlichen Amnions und Bauchstiels in den frühesten bekannten Entwicklungsperioden und wird dadurch zu schematisch. — Den Kernpunkt der AHLFELD'schen Theorie, daß der Epignathus einen Acardius darstellt, der durch irgendwelche Umstände in körperlichen Zusammenhang mit dem Autositen geraten ist, nimmt auch SCHATZ an. Den Fall von BAART DE LA FAILLE hat SCHATZ ganz im Sinne seiner Acardiustheorie gedeutet und in einem eigenen Abschnitt hat er die „parasitären Acardii" beschrieben. Hier zählt er alle Epignathi zu den Acardii (S. 681: „Die Epignathi sind alle parasitäre Acardii acephali mit mehr weniger großer Ausbildung"). Einerseits zählt er zu diesen Acardiis acephalis den Fall BAART DE LA FAILLE, andrerseits alle Zwischenstufen bis zu einem eigenen Fall von Epignathus, der die Charaktere desselben nur sehr „dezent" zeigte, und der jedenfalls nicht so kompliziert zusammengesetzt war wie unser Fall 2. Auch noch weniger kompliziert gebauten Geschwülsten gibt SCHATZ dieselbe Genese. — Aus meinen weiteren Ausführungen geht hervor, daß ich diesen Ansichten von SCHATZ nicht beistimmen kann. Sowohl in der Frage der Genese der Acardii wie in den Anschauungen über die Genese des Epignathus nimmt MARCHAND einen sowohl von AHLFELD wie SCHATZ verschiedenen Standpunkt ein. Ich möchte den Ausführungen MARCHAND's das allergrößte Gewicht beilegen, da seine Anschauungen den Ergebnissen der modernen Entwicklungsgeschichte überall Rechnung tragen. Es liegt nicht im Plane dieser Arbeit auf die Entstehung der Acardii einzugehen. Es sei daher nur betont, daß MARCHAND im Gegensatz zu SCHATZ die Entstehung der Acardii in eine frühe Embryonalzeit verlegt und zur Erklärung der Acardie „eine Sonderung der ursprünglich einfachen Anlage in zwei ungleiche Embryonalanlagen, welche sich mit ihren Kopfenden divergierend entwickeln", annimmt. Was die Entstehung der Epignathi betrifft, so weist MARCHAND nachdrücklich auf die Schwierigkeit der Erklärung hin. Er kommt zu dem Schluß, daß sich diese Erscheinung am besten durch die Annahme der Befruchtung und unvollkommenen Entwicklung eines Richtungskörperchens erklären ließe.

MARCHAND und ihm folgend BONNET haben auch die Analogie der Epignathi mit sog. fötalen Inklusionen und Teratomen hervorgehoben. Hierdurch kommen wir auf den zweiten Weg, auf welchem schon lange wenigstens für einen Teil der Epignathusbildungen eine Erklärung versucht war. Ich verweise auf ARNOLD's Arbeiten, besonders auf seinen Aufsatz über behaarte Rachenpolypen, in welchem wir die frühere Literatur in ausgezeichneter Weise berücksichtigt finden. ARNOLD hat hier tabellarisch eine Reihe von Rachengeschwülsten zusammengestellt, welche auf das einleuchtendste dartut, daß alle Übergänge vom einfacheren zum komplizierteren Bau gefunden werden. Seine Ansicht ist bei der

Wiedergabe der Fälle (Gruppe IV) schon erwähnt, die Unterscheidung von autochthonen und heterochthonen Teratomen wird wie folgt präzisiert: Als heterochthone Teratome würden diejenigen zu bezeichnen sein, bei welchen mit Rücksicht auf die Anwesenheit fötaler Organe ein Ursprung aus einem zweiten bzw. weiteren Keime vorausgesetzt werden muß, während die autochthonen Teratome als das Resultat der Entwicklung abnormer Keime an einem Embryo und der Dislokation dieser aufzufassen sind.

Daß die Epignathi durchaus in Analogie zu den Teratomen zu setzen sind, wird neuerdings vielfach anerkannt. So geschieht das von Wilms. Wir werden daher nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, daß die Anschauungen, welche über die Genese der Teratome gilt, auch auf die Epignathi von vielen stillschweigend übertragen worden ist. Wir haben jetzt bezüglich der Teratomgenese die Marchand-Bonnet'sche [1]) Theorie als die bestfundierte anzusehen. Ich werde auf dieselbe und ihre Anwendung auf die Epignathi am Schluß der Arbeit zurückkommen, es genügt daher hier die Erwähnung. Auch nur erwähnt, weil später zu besprechen, sei hier die Ansicht von Fischel, die eigentlich in neuem Gewande nur genau dasselbe sagt, was Arnold ausgesprochen hat.

Die Methoden zur Erforschung der Genese der Mißbildungen.

Ehe wir uns nun unserer Hauptaufgabe zuwenden, uns klar zu machen, was wir über die Genese der Epignathi aussagen können, müssen wir allgemein feststellen, welches die Methoden sind, die uns bei unserem Vorgehen zur Verfügung stehen. Es sind mit einigen Worten die Methoden der Teratologie zu besprechen, was für die Ermittlung der Genese des Epignathus gilt, kann natürlich auf jede andere Mißbildung angewandt werden.

In die erste Linie muß — anscheinend — die experimentelle Forschung gestellt werden, die experimentelle Teratologie. Man kann versuchen, durch irgendwelche Eingriffe an einem sich entwickelnden Embryo eine Mißbildung zu erzeugen. Tatsächlich ist eine solche Mißbildungserzeugung für bestimmte Formen der Terata schon geglückt, zu den schönsten Untersuchungen in dieser Hinsicht gehören die von O. Hertwig über die Spina bifida. Leider ist nur für eine ganz geringe Anzahl von Mißbildungen die experimentelle Erzeugung gelungen, für die meisten steht eine solche Untersuchung noch aus. Es ist aber auch die Frage, ob der Weg für die große Masse der menschlichen Mißbildungen Erfolg verspricht. Experimentelle Eingriffe können nur an Embryonen

---

[1]) R. Bonnet, Gibt es bei Wirbeltieren Parthenogenesis? Ergebn. d. Anat. u. Entwicklgsgesch. v. Merkel u. Bonnet IX. Band 1899.

niederer Tiere, höchstens am Vogelei vorgenommen werden, und selbst wenn es gelingt an solchen Objekten eine bestimmte Mißbildung hervorzubringen, so fragt es sich sehr, wie weit die Übertragung solcher Resultate auf den Menschen zulässig ist. Ferner wäre es sehr unvorsichtig zu behaupten, daß durch dieselben Einflüsse, welche im Experiment eine bestimmte Mißbildung hervorbringen, auch in der Natur eben diese Mißbildung zustande kommen müßte. Die experimentelle Teratologie sieht daher ihre Aufgabe neuerdings auch weniger in der Erforschung der mißbildenden Faktoren, als vielmehr im Zusammengehen mit der experimentellen Entwicklungsmorphologie und -physiologie darin, die morphologischen Vorgänge bzw. die physiologischen Erscheinungen der normalen Entwicklung einer besseren Erkenntnis entgegenzuführen. Ich weise auf das Referat von Fischel, sowie auf die neuen Untersuchungen von Braus hin. Wenn es daher sicherlich auch erwünscht ist, experimentell die Frage nach der Entstehung des Epignathus zu prüfen, sobald ein gangbarer Weg hierzu gefunden ist, so dürfen wir doch wohl schon jetzt sagen, daß das Experiment die Frage, wie der menschliche Epignathus entsteht, für sich allein nie wird lösen können.

Ein zweiter Weg zur Analyse der Entwicklung des Epignathus überhaupt der Mißbildungen ist der vergleichende. Zunächst hat der Vergleich mit tierischen ähnlichen Bildungen einzutreten. Dann sind zum Vergleich vor allem Stadien der Mißbildung aus früherer Entwicklungszeit wichtig. Mir sind für die uns hier interessierende Mißbildung bis jetzt keine derartigen verwertbaren Beobachtungen bekannt geworden, ich möchte deshalb diese beiden Wege für die Erörterung des Epignathus unberücksichtigt lassen. Dagegen können Aufschlüsse von einem Vergleich der Epignathusbildungen mit verwandten, ähnlichen menschlichen Mißbildungen erwartet werden. Die beiden Mißbildungsreihen der Acardii sowie der parasitären Mißbildungen, dann aber nach anderer Richtung die Teratome kommen für einen solchen Vergleich in Betracht und sollen dementsprechend herangezogen werden.

Vielleicht die wichtigste Methode zur Erforschung der Genese ist jedoch das Ausgehen von der fertigen Mißbildung. An der Hand der Entwicklungsgeschichte können wir aus der Anatomie der fertigen Mißbildungen Schlüsse auf die Beschaffenheit der Mißbildung in verschiedenen Entwicklungsstadien ziehen, selbst auf Entwicklungsstadien, in welchen die einzelnen Organe noch nicht differenziert sind. Wir können das, weil wir am normalen Menschen- oder Tierembryo in derselben Weise rückwärts schreitend, schließlich zu einem Stadium kommen, in dem wohl das spätere Organ als solches noch nicht vorhanden, wohl aber der „organbildende Keimbezirk" (His) abgrenzbar erscheint. Wir können unter Verfolgung dieser Methode auch für die Mißbildungen in immer weiter zurückliegende Embryonalzeiten uns versetzen und die Beschaffenheit der Mißbildung zu diesen Zeiten konstruieren. Häufig wird es mög-

lich sein, so an der Hand der bekannten Tatsachen der normalen Entwicklung Schlüsse auf die Zeit der Entstehung der Mißbildungen zu ziehen, eine Embryonalzeit festzustellen, zu der spätestens die mißbildende Ursache eingewirkt haben muß. Damit ist eine bestimmte Umgrenzung gewonnen, freilich wird es nur in den seltensten Fällen möglich sein, nun eine weitere Umgrenzung vorzunehmen und zu entscheiden, zu welcher Zeit von der Vereinigung der Geschlechtszellen an bis zu dieser spätesten möglichen Entstehungszeit die Mißbildung wirklich ihren Ursprung genommen hat. Jedenfalls aber ist die Feststellung dieses spätesten Termins, des teratogenetischen Terminationspunktes, wie ich ihn nennen möchte, oder der teratogenetischen Terminationsperiode außerordentlich wichtig. Wir können, wenn wir den eben vorgeschlagenen Ausdruck annehmen, sagen, daß die Entstehungszeit einer Mißbildung jedenfalls vor den teratogenetischen Terminationspunkt fällt. Naturgemäß ist dieser Terminationspunkt nicht immer ein genau nach dem Tag oder gar der Stunde der Entwicklung zu fixierender Zeitpunkt, sondern kann durch eine Entwicklungsperiode dargestellt werden, so daß man auch von einer teratogenetischen Terminationsperiode sprechen darf. So kann für eine symmetrische Janusbildung mit Sicherheit aus der Anatomie geschlossen werden, daß jedenfalls schon im frühesten Stadium der einfachen Herzanlage des Embryos eine „Vereinigung“ (wenn es gestattet ist, der Kürze wegen vorläufig ohne weitere Erörterungen diesen Ausdruck zu gebrauchen) der beiden Embryonalanlagen vorhanden war, während innerhalb der Periode der doppelten Herzanlage, wenigstens aus dem Gefäß- und Herzbefund, keine genauere Feststellung der Entstehungszeit möglich ist, auch nicht eine noch frühere „Vereinigung“ der beiden Anlagen in Abrede gestellt werden kann. Jedenfalls aber ist die Feststellung des teratogenetischen Terminationspunktes wichtig, bzw. der Terminationsperiode, die hier mit der Periode der doppelten Herzanlage gegeben ist.

In seiner ausgezeichneten Abhandlung über die Mißbildungen hat Marchand (l. c.) diese Methode, von der fertigen Mißbildung ausgehend auf die Zeit der Entstehung und die Beschaffenheit der Mißbildung in früher Embryonalzeit zu schließen, in vorbildlicher Weise zur Anwendung gebracht. Auch frühere Autoren, so Arnold, gehen im Prinzip in gleicher Weise vor. Die Einführung des Ausdrucks „teratogenetische Terminationsperiode“ bedeutet also nicht etwa eine neue Methode, wohl aber glaube ich eine schärfere Umgrenzung, bessere Beschreibung unseres Vorgehens durch den besagten Ausdruck zu geben.

Nachdem wir so uns einen Überblick über die verschiedenen Methoden, die wir zur Erforschung der Genese einer Mißbildung anwenden können, uns verschafft haben, gilt es auf einem oder mehreren dieser Wege die Epignathi in Angriff zu nehmen. Am aussichtsreichsten ist

die zuletzt genannte Methode, die auch MARCHAND bereits für den Epignathus befolgt hat. Wir wollen diese etwas ausführlicher anwenden, und wenn wir auf diesem Wege ein Resultat gewonnen haben, werden wir kurz die übrigen Methoden besonders den Vergleich mit verwandten menschlichen Mißbildungen heranziehen.

Bestimmung der teratogenetischen Terminationsperiode für die vier Haupttypen der Epignathi.

Genese der Epignathi.

Wir beginnen hier mit der vierten Gruppe, bei welcher die einfachsten Verhältnisse vorliegen, da es sich zum besseren Verständnis empfiehlt, vom einfacheren zum komplizierteren fortzuschreiten. Wir nehmen also den Fall ARNOLD's als Beispiel. Daß es sich um einen kongenitalen Tumor handelt, ist zweifellos, wir dürfen für diese Fälle, ohne Widerspruch befürchten zu müssen, wohl auch die Hypothese der Keimmaterialausschaltung, die ARNOLD annimmt, als richtig voraussetzen, da nach den neueren Arbeiten von BONNET, MARCHAND, WILMS für solche Fälle diese Hypothese als richtig gelten darf. Wir haben es histologisch mit einer Mischgeschwulst zu tun, in welcher Derivate zweier Keimblätter enthalten sind, Analoga in anderen Körpergegenden sind von WILMS ausreichend beschrieben worden. Es kommt nun darauf an, die Embryonalzeit abzugrenzen, zu welcher die Ausschaltung des Keimmaterials erfolgt sein kann. Bei diesen und den folgenden Erörterungen wird stets zu betonen sein, welcher Grad von Wahrscheinlichkeit den gewonnenen Resultaten zukommt. Zweifellos ist HIS im Recht, wenn er sagt, „wo einmal in der Natur Abweichungen von der Norm sich finden; da wird der Beginn dieser Abweichungen und das kompensatorische Ineinandergreifen derselben aus dem bloßen Endergebnis meistens schwer zu entwirren sein.“ Doch muß der Versuch trotz der Schwierigkeit gemacht werden! — Wir finden in dem vorliegenden Falle behaarte Haut. Es muß also das Keimmaterial von Ektoderm stammen, das imstande war, Haare zu bilden. Die ersten

---

Anmerkung. Für die folgenden entwicklungsgeschichtlichen Darstellungen sind vor allem benutzt worden: O. HERTWIG, Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere. Daraus besonders die Darstellung von E. GÖPPERT, Die Entwicklung des Mundes usw. Ferner HERTWIG's Lehrbuch der Entwicklungsgesch.; Die Anatomie menschlicher Embryonen von HIS; HIS, Unsere Körperform; die Arbeiten von Graf SPEE, Arch. f. Anat. u. Phys. 1889 u. 1896; daneben wurden andere Hand- und Lehrbücher (O. SCHULTZE, KOLLMANN), die Jahresberichte und Ergebnisse der Anatomie benutzt.

Haaranlagen bilden sich beim Embryo Ende des 3. Monats. Es kann daraus wohl geschlossen werden, daß normales ektodermes Material von dieser Embryonalzeit an so differenziert ist, daß nur an den Ektodermpartieen, welche die äußere Haut bilden, Haare entstehen können. Möglicherweise ist eine solche Differenzierung schon in weit früherer Embryonalzeit eingetreten, das wissen wir nicht. Jedenfalls können wir folgendes sagen: Finden wir an abnormer Stelle im Körper Haare, so muß, falls die Entstehung der Haare an dieser Stelle nach dem 3. Monat der Embryonalzeit angenommen werden soll, gezeigt werden, daß von irgend einer Stelle der äußeren Haut ein direktes Einwachsen stattgehabt hat, oder es muß eben eine „Keimversprengung" angenommen werden. Dem ektodermalen Anteil der Mundhöhlenschleimhaut können wir nach dieser Zeit in keinem Fall die Potenz zuschreiben, Haare zu bilden.[1]) So fällt nach dieser Erwägung der teratogenetische Terminationspunkt vor Schluß des 3. Monats. Wahrscheinlich — aber allerdings nur wahrscheinlich — werden wir auch, wenn wir nur den Befund der Haare berücksichtigen, eine bedeutend frühere Entstehungszeit annehmen müssen. Einen weiteren wichtigen Fingerzeig in dieser Richtung gibt uns der Befund von Knorpel in dem Tumor. Der Tumor inserierte am weichen Gaumen, er hat die Gaumenbildung nicht gehindert, ein Hinweis, daß er zurzeit der Gaumenbildung noch nicht als Tumor ausgebildet war, sondern nur in der Anlage existierte. Nach dem Befund von Knorpel muß man annehmen, daß bei der Keimausschaltung mesodermales Gewebe mit getroffen wurde, das die Potenz der Knorpelbildung besaß. Die Knorpelbildung beginnt im embryonalen Körper schon sehr früh, bereits am Anfang des 2. Monats finden wir Verknorpelungen an der Chorda. Wir werden annehmen müssen, daß der vorliegende Tumor von einem ausgeschalteten Material stammt, das sowohl Potenzen zur Oberhautbildung wie zur Knorpelbildung enthielt. Auf den Knorpel der Nase zurückzugreifen ist daher wohl kaum möglich. Wir können den Knorpel aber auf den perichordalen Knorpel zurückführen, wie wir sehen werden. Wir werden damit zu der Annahme geführt, daß in diesem Falle der teratogenetische Terminationspunkt an den Anfang des 2. Monats zu legen ist, falls wir nicht annehmen, daß Knorpel bereits als solcher verlagert worden ist. Das ist zwar nicht ganz unmöglich, jedoch, da nicht Knorpel allein, sondern Knorpel und Oberhaut verlagert sein müßte, wenig wahrscheinlich. — Wir haben also nach dieser Betrachtung den teratogenetischen Terminationspunkt Anfang des 2. Monats erhalten, d. h. die Keimausschaltung muß jedenfalls im Laufe des 1. Embryonalmonats stattgefunden haben. — Suchen wir uns nun eine Vorstellung zu machen, bei welcher Gelegenheit dieser

[1]) Anmerkung. Die schwierige Frage der Metaplasie beabsichtige ich nicht zu besprechen.

Vorgang stattgehabt haben kann, so hat bereits ARNOLD drei Möglichkeiten erörtert. — Mir scheint am ungezwungensten die Annahme, daß bei dem Schwinden der primären Rachenhaut eine solche Keimausschaltung d. h. Persistieren unverbrauchter embryonaler Zellen stattfinden kann. Es braucht nicht in jedem Falle genau dieselbe Stelle das Material zu liefern, es ist sogar aus der Anatomie der Epignathi wahrscheinlich, daß das nicht der Fall ist. Der Knorpel könnte alsdann mit dem perichordalen Knorpel in Zusammenhang gebracht werden. Zugleich würde, wie wir sehen werden, eine einheitliche Auffassung vieler Epignathi möglich sein. HIS fand bei einem 2,15 mm langen menschlichen Embryo die Rachenhaut noch erhalten, dagegen war dieselbe bei einem 3,2 mm langen Embryo nicht mehr vorhanden. Machen wir die erwähnte Annahme, so wäre die teratogenetische Terminationsperiode in diese Embryonalzeit zu verlegen. Jedenfalls haben wir keinen Grund auf eine noch frühere Embryonalzeit zurückzugreifen. In dieser Weise wären die am Gaumen oder der Schädelbasis inserierenden Epignathi der vierten Gruppe wohl verständlich.

Nehmen wir als Übergang von Gruppe III zu Gruppe IV den zweiten von mir beschriebenen Epignathus, so scheinen mir bei demselben eigenartige Verhältnisse vorzuliegen, die ebenso, wie sie eine eigenartige vom Typus des Epignathus abweichende Anatomie bedingen, auch für die Entstehungsweise dementsprechende Erwägungen verlangen. Wir haben außer der epignathusähnlichen Bildung im Bereich des Kopfes noch zwei schwere Mißbildungen, eine partielle Verdopplung des Unterkiefers mit Verdopplung des vorderen Teils der Zunge, ferner Akranie. Es würde nun hier zuweit führen, wollten wir in derselben Weise wie für den Epignathus die Entstehungsweise der Akranie usw. zu beleuchten versuchen. Es sollen daher die gefundenen anderweitigen Mißbildungen nur soweit erörtert werden, als sie imstande sind, auf die Entstehung des Epignathus Licht zu werfen. Der Tumor, den wir als Epignathus bezeichneten, zeigt an sich verschiedene für die Entstehungsgeschichte wichtige Eigentümlichkeiten. Zunächst was die Zusammensetzung betrifft, so lassen sich an demselben Derivata nur zweier Keimblätter nachweisen, des Ektoderms und des Mesoderms. Der Knochen, welcher in dem Tumor enthalten ist, sitzt breit auf Schädelbasis und Gaumen auf, es macht den Eindruck, als sei der Knochen der Schädelbasis zeltförmig ausgezogen. Die behaarte Haut, welche den Tumor überzieht, geht direkt in die Oberlippe über. Wir könnten uns denken, daß in verhältnismäßig später Embryonalzeit eine Verletzung des Munddaches und der Schädelbasis zustande gekommen ist, daß Knochen nach dieser Verletzung kallusartig hypertrophierte, daß die Bildung des Fetts sowie Überhäutung sekundär von der Gesichtshaut, der Oberlippengegend aus erfolgte. Eine Keimverschiebung also, die im Anschluß an eine Verletzung zustande kam. Wodurch eine solche Verletzung erfolgte, kann

insofern begrenzt werden, als es sich wohl um amniotische Stränge handelte. Durch solche amniotische Stränge kann auch der Knochenwulst, der den Unterkiefer teilt, in ähnlicher Weise entstanden gedacht werden, auch die Acranie weist auf Anomalieen des Amnions hin, spricht zum mindesten nicht dagegen. Können wir nun hier den teratogenetischen Terminationspunkt bestimmen? Von vornherein muß zugegeben werden, daß eine solche Bestimmung bei Mißbildungen, die auf Amnionanomalieen zurückzuführen sind, besonderen Schwierigkeiten begegnet, da zu verschiedenen Embryonalzeiten durch Amnionabschnürungen usw. sehr wohl die gleichen Mißbildungen zustande kommen können. Immerhin haben wir in unserem Fall einige Anhaltspunkte. Durch den Stiel des Epignathus, welcher sich nach hinten erstreckt, findet eine atypische Gaumenspaltung statt, durch den medianen Wulst des Unterkiefers wird die Zunge in ihrem vorderen Teil in zwei Hälften zerlegt. Nehmen wir eine Amnionanomalie als mögliche Ursache an, so würden wir den Zungenbefund wohl kaum so deuten können, daß durch denselben die unpaare Anlage des unteren Zungenteils und die paarige des vorderen zum Ausdruck käme (Tuberculum impar Kallius), eine Annahme, die auch mit dem anatomischen Befund dieser Zungenverdoppelung nicht vereinbar ist. Immerhin ist es wohl wahrscheinlich, daß die einwirkende Ursache vor völliger Ausbildung des Unterkiefers und Gaumens, sowie der Vollendung des Craniums eingewirkt hat.

Ich glaube, daß man zum mindesten so viel als wahrscheinlich hinstellen kann, daß innerhalb der ersten 3 Monate die Mißbildung entstand. Auf eine genauere Umgrenzung möchte ich mich nicht einlassen.

Ich habe bisher für diesen einen Fall von Epignathus amniotische Stränge — wohlverstanden nur für diesen einen Fall — als wahrscheinliche Ursache hingestellt. Wir können alsdann die gefundenen drei Gruppen von Mißbildungen an unserem Präparat einheitlich erklären. Verzichten wir darauf, betrachten wir den Epignathus für sich, so kann ich mir nach der ganzen anatomischen Bildung doch schwer eine andere Genese als eine Verletzung der Knochenanlage, Überhäutung von der Oberlippe aus vorstellen. Wir hätten hier eine Genese, die in Analogie zu setzen wäre mit dem Entstehen der Hyperdaktylie nach Tornier. Jedenfalls ist es nicht nötig, eine frühe Ektodermkeimausschaltung für diesen Fall anzunehmen. Wir gewinnen also auch auf dem Wege dieser Betrachtungsweise, wenn wir nämlich den Epignathus dieses Falles in Analogie setzen zu den vorhin erörterten Epignathi der vierten Gruppe keine genauere Umgrenzung des teratogenetischen Terminationspunktes. Die Annahme, daß hier eine Implantation eines zweiten Fötus vorliege, die Verwertung des „doppelten“ Unterkiefers für eine solche Hypothese darf wohl ohne eingehende Besprechung zurückgewiesen werden.

Wenden wir uns nun den typischen Vertretern der dritten Gruppe zu und suchen wir unseren Fall I zu verstehen, der in jeder Richtung

als klassisches Beispiel der dritten Gruppe angesehen werden kann. Wir haben eine an der Schädelbasis inserierende Geschwulst vom Bau eines Teratoms, in dem wir Gewebe aller drei Keimblätter, aber keinerlei völlig ausgebildeten fötalen Organe finden. Es gelten hier zunächst dieselben Erwägungen, die wir für die vierte Gruppe angestellt haben und die hier nicht wiederholt werden müssen. Das Vorkommen von Epidermis und Mesoderm wird daher ausreichend in derselben Weise erklärt, es fragt sich, müssen wir wegen des Vorhandenseins von typisch entodermalem Gewebe in eine noch frühere Zeit des Embryonallebens zurückgehen? Da ist nun in Erwägung zu ziehen, daß in nächster Nähe der dorsalen Insertion der Rachenhaut entodermales Gewebe vorhanden ist, daß wir sogar hier ein entodermales, im allgemeinen vergängliches Organ — wenn der Ausdruck erlaubt ist — in der SEESSEL'schen Tasche finden. Man könnte von dem Entoderm der SEESSEL'schen Tasche die entodermalen Bestandteile des Epignathus in unserem Fall ableiten, und man kommt damit auf denselben teratogenetischen Terminationspunkt für unseren Fall I wie für die Polypen der vierten Gruppe, allein mit der Modifikation, eine Einbeziehung der SEESSEL'schen Tasche für die Gruppe III anzunehmen. Ob tatsächlich das Entoderm der SEESSEL-schen Tasche imstande ist, hohes cylindrisches Darmepithel mit breitem hyalinen Saum zu bilden, kann man natürlich nicht wissen. Es ist auch durchaus möglich, eine noch frühere Entstehungszeit der Keimausschaltung, als dem Schwunde der SEESSEL'schen Tasche entspricht, anzunehmen, wie wir später sehen werden. Schwer möglich aber scheint es mir, eine spätere Entstehungszeit zuzugeben. Das ist es, was wir mit der Bezeichnung teratogenetischer Terminationspunkt ausdrücken wollen, eine Begrenzung der Entstehungszeit geburtswärts, nicht eiwärts.

Daß die SEESSEL'sche Tasche für viele Formen des Epignathus in Betracht kommt, hat auch FISCHEL ausgesprochen, nur vermisse ich bei ihm eine Betonung des Umstandes, daß eben nur ein gewisser Teil der Epignathi, durchaus nicht alle, in dieser Weise erklärt werden können. Unter diesem Vorbehalt möchte ich mich ganz seinen Ausführungen p. 295/96 sowie seiner Besprechung des interessanten Falles von MARGULIES anschließen. Wir kamen für unseren Fall I, den wir zur dritten Gruppe stellten, zu einem teratogenetischen Terminationspunkt, der dem der vierten Gruppe annähernd entsprach. Nicht für alle Epignathi, die zur dritten Gruppe gehören, gilt das Gesagte. Man muß nach dem anatomischen Bau für jeden einzelnen Fall den teratogenetischen Terminationspunkt prüfen. Für die Fälle KREUTZMANN und KOCH, die ich als weitere Beispiele dieser Gruppe wählte, ist sicher ein anderer Terminationspunkt anzunehmen. Sie stellen Übergänge zu der zweiten Gruppe dar. Ich komme auf die beiden Fälle zurück, wenn wir den teratogenetischen Terminationspunkt der zweiten Gruppe bestimmt haben.

Wir haben als typisches Beispiel für die zweite Gruppe den Fall von Hess gewählt. Hier finden wir deutliche zweifellose organähnliche Teile aus der Mundhöhle der Autositen hervorragen. Wir haben also einen zweiten Fötus vor uns, eine Doppelbildung. Wollen wir analog der Arnold'schen Einteilung autochthone und heterochthone Epignathi unterscheiden, hier, zwischen der zweiten und dritten Gruppe müßte die Grenze gezogen werden, die erste und zweite Gruppe gehörten zu den heterochthonen Formen, die dritte und vierte zu den autochthonen.

Die Frage, die sich nun unmittelbar aufdrängt, ist folgende: Besteht auch bezüglich der Genese ein prinzipieller Gegensatz zwischen der zweiten und dritten Gruppe oder wäre es denkbar, daß dieselben Vorgänge der Keimausschaltung auch für die Genese der Formen der zweiten Gruppe anwendbar wären? Ich glaube, daß diese letzte Annahme zutrifft, daß daher die Genese der Epignathi als eine einheitliche angesehen werden kann. Es ist von Marchand in klarster und überzeugendster Weise dargelegt worden, daß wir die Entstehung gerade solcher Epignathi, die als in die Mundhöhle verlagerte Acardii imponieren, in eine sehr frühe Embryonalzeit verlegen müssen. Es ist meines Erachtens ganz unmöglich anzunehmen, daß der Epignathus eine zunächst wohl ausgebildete Embryonalanlage darstellte, mit eigenem, funktionierendem Herzen, daß etwa durch Herztod ein Acardius aus ihm wurde und er zu gleicher Zeit die Befestigung in der Mundhöhle gewann. Gegen eine solche Auffassung spricht neben allgemeinen teratogenetischen Erwägungen entscheidend die eine Tatsache, daß der Epignathus intraamniotisch liegt. Für einen solchen Epignathus, wie der Fall Hess darstellt, gilt das Schema von Marchand, das derselbe für einen Epignathus aus früher Entwicklungszeit unter Zugrundelegung eines Schemas von Graf Spee gibt. Das Schema stellt den bekannten Embyro Gle. von Spee dar. In diesem sehr frühen Entwicklungsstadium des Menschen finden wir die Amnionhöhle schon vollständig geschlossen, es muß daher das Material, aus dem sich der Epignathus bildet, auch schon intraamniotisch liegen. Geht man auf noch frühere Stadien der menschlichen Entwicklung zurück, wird sie namentlich durch den Embryo v. H. von Spee, dann in der Mitteilung von Peters dargestellt werden, so gelangen wir nicht weiter. Auch in diesen frühesten bis jetzt bekannten Stadien der menschlichen Entwicklung war das Amnion schon geschlossen, das Material muß also auch hier in der Amnionhöhle schon vorhanden sein. Wir brauchen nun nicht auf die Entwicklung von Säugetieren zurückzugreifen, um frühere Entwicklungsstadien zu rekonstruieren — ein gewagtes Beginnen — es kämen gewiß in erster Linie Entwicklungsstadien der Affen, sowie solcher Säugetiere in Betracht, die eine sog. Blätterumkehr aufweisen, — sondern wir müssen jetzt allgemein entwicklungsphysiologische Erwägungen eintreten lassen. Marchand kam zu dem Resultat, daß ein befruchtetes Richtungs-

körperchen wahrscheinlich dem Epignathus seinen Ursprung verleihe. Er fand, daß man eine ungleiche Teilung der Eizelle als wahrscheinliche Ursache der asymmetrischen Doppelbildungen annehmen müsse, diese ungleiche Teilung ist bei der Bildung der Richtungskörperchen gegeben. Daß Richtungskörperchen befruchtet werden können, ist für niedere Formen (Ascaris) bewiesen, für Säugetiere hebt der gründlichste Untersucher der Richtungskörperchen, SOBOTTA, ausdrücklich hervor, daß er eine Befruchtung nicht für ausgeschlossen halte, wenn er eine solche auch nicht beobachten konnte.

Zweifellos ist der von MARCHAND angegebene Weg möglich nach dem Stande unserer bisherigen Kenntnisse der Entwicklungsgeschichte — wahrscheinlich kann er wohl nicht genannt werden.[1]) Erstens wissen wir über das Schicksal der Richtungskörperchen so wenig, daß es mir immerhin etwas gewagt erscheint, auf die Richtungskörperchen eine Hypothese zu gründen. Mir scheint, daß die Annahme, zu der wir gedrängt werden, daß beim Menschen die Amnionhöhle durch Dehiscenz (sog. Keimblattumkehr) entsteht, jedenfalls diese MARCHAND'sche Annahme für die intraamniotischen Parasiten nicht erleichtert. Einen anderen Einwand bietet der Fall von BAART DE LA FAILLE, der von MARCHAND nur unvollkommen widerlegt ist. Man müßte für diesen Fall eine dreimalige Teilung des Richtungskörperchenmaterials annehmen. WILMS führt gegen die MARCHAND'sche Anschauung bezüglich der Ovarialembryome das multiple Vorkommen von Embryomen in einem Ovarium an, ein Einwand, der ungefähr dasselbe ausdrückt, was an der Hand des Falles von BAART DE LA FAILLE eben gesagt wurde. Auch FISCHEL ist mit dieser MARCHAND'schen Anschauung nicht einverstanden. Ich möchte nochmals wiederholen, widerlegt kann diese Idee bis jetzt nicht werden. Ich möchte aber dieselbe nicht annehmen, vielmehr die zweite Möglichkeit, die MARCHAND diskutierte, als die wahrscheinlichere auch für die Epignathi dieser Gruppe mit voller Überzeugung aufstellen: daß der Epignathus einer Furchungszelle, Blastomere, die in frühem Entwicklungsstadium aus der Entwicklung des Autositen ausgeschaltet wurde, seinen Ursprung verdankt. Die Berechtigung dieser Hypothese ist von BONNET in so einleuchtender Weise dargelegt worden, daß die-

---

[1]) Anmerkung. Den Versuch von SCHLAGENHAUFER, einen Unterschied der Teratome durch den anatomischen Bau auch in genetischer Hinsicht zu begründen, kann ich nicht als geglückt ansehen. SCHLAGENHAUFER nimmt an, daß chorionepitheliomartige Wucherungen oder überhaupt Reste von Eihäuten in einem Teratom für die Genese desselben aus einem befruchteten Richtungskörperchen sprächen. Es ist nicht einzusehen, warum Eihäute nicht auch aus einem sehr frühzeitig ausgeschalteten Blastomer entstehen sollten. (Vgl. auch die Äußerungen ALBRECHT's in der Diskussion zu dem Vortrag SCHLAGENHAUFER's in d. Verh. d. Deutsch. path. Gesellsch. Karlsbad, sowie die Ausführungen STEINERT's, Virch. Arch. Bd. 174 S. 262).

selbe in neuerer Zeit allgemein als MARCHAND-BONNET'schen Hypothese bezeichnet wird, und für die Genese der Teratome wohl sich ziemlich allgemeiner Anerkennung erfreut, nachdem auch WILMS sich rückhaltlos zu derselben bekannt hat. Die Anwendung dieser Hypothese auf die Epignathi hat den großen Vorteil, daß einerseits Epignathi und Teratome einheitlich durch dieselbe aufgefaßt werden können, andrerseits die Epignathi selbst genetisch prinzipiell in gleicher Weise erklärt werden. Die geringere oder höhere Komplikation der Epignathi unserer zweiten Gruppe könnte in Zusammenhang gebracht werden mit der Entstehungszeit, mit der Zeit, zu welcher die Blastomerenausschaltung angenommen werden kann. Wir wissen aus vielfältigen Untersuchungen der Entwicklungsphysiologie (ROUX, HERBST, DRIESCH u. A.), daß die prospektive Potenz der Furchungszellen mit fortschreitender Entwicklung immer mehr eingeschränkt wird. Wenn die erste Teilung des befruchteten Eies sich bei gewissen niederen Tieren [1]) vollzogen hat, so besitzen die beiden ersten Furchungszellen jede für sich die Potenz einen Ganzembryo zu bilden, alle Potenzen eines Embryo sind noch vollständig in beiden Zellen vorhanden. Es ist, wenn wir diese Erfahrungen auf die menschliche Entwicklung übertragen — was wohl bis zum Beweis des Gegenteils bei so fundamentalen Vorgängen erlaubt ist — die Hypothese nicht zu gewagt, daß, wenn durch irgend welche Umstände eine völlige Trennung der beiden ersten Furchungskugeln eintritt, eine Doppelbildung, Zwillingsbildung daraus resultiert. Auch in späterer Zeit ist vielleicht noch durch gleiche Teilung des Keimmaterials eine Doppelbildung oder Mehrfachbildung möglich, das können wir vorläufig nicht sagen. Tritt nun eine nicht völlige Trennung des Keimmaterials ein, die wohl ausreicht, um jeden Teil zur teilweise selbständigen Weiterbildung zu veranlassen, aber keine solche Trennung herbeiführt, so entstehen Doppelmißbildungen in ihren verschiedenen Formen.[2]) Auch hierfür ist die Möglichkeit experimentell durch SPEMANN's schöne Untersuchungen bewiesen. — Es ist natürlich auch denkbar, daß zunächst zwei getrennte Blastomerengruppen sich völlig trennten, zwei getrennte Embryonalanlagen bildeten und sekundär wieder zur Verschmelzung kämen. Durch ungleiche Teilung des Blastomerenmaterials bzw. durch Ausschaltung einer Blastomere in einer Zeit, wo dieselbe noch die Potenz hat, einen Ganzembryo zu bilden bzw. Teile eines solchen, kann eine parasitäre Mißbildung zustande kommen. Sistiert die Entwicklung der Blastomere zunächst, wird sie „ausgeschaltet", da sie

[1]) Anmerkung. Wertigkeit der Blastomeren und Regulationsvermögen ist je nach der Tierspezies in verschiedenen Eiarten sehr verschieden. (Vgl. die Darstellung von MAAS, Einführung in die experimentelle Entwicklungsgeschichte, Wiesbaden 1903.)

[2]) Es handelt sich um unvollkommene Verdoppelung, nicht um „Verwachsung", Vgl. die Arbeiten von KAESTNER.

„überproduziert“ war, so kann sie an verschiedene Stellen des sich entwickelnden Embryo zu liegen kommen und bei später einsetzender Entwicklung diese oder jene parasitäre Doppelbildung abgeben. So würden auch die parasitären Doppelbildungen in letzter Linie auf „Keimausschaltung“ beruhen. Daß wir eine um so frühere Keimausschaltung annehmen dürfen, je komplizierter der Bau ist, das geht aus den Untersuchungen hervor, die eine Abnahme der Potenzen der einzelnen Furchungszellen mit fortschreitender Entwicklung ergaben. Wann nun die Ausschaltung der embryonalen Zellen in den beiden Gruppen I und II der Epignathi anzunehmen ist, das ist solange eine überflüssige Spekulation, als wir die Entwicklung des Menschen in den ersten Stadien noch nicht kennen. Jedenfalls muß die Keimausschaltung in den frühsten bis jetzt bekannten Stadien schon vorhanden gewesen sein, da wir nur Stadien kennen, die schon sämtliche drei Keimblätter erkennen ließen. Daß aber bei einer solchen Differenzierung eine Ektodermzelle etwa dieses Stadiums noch imstande sein sollte drei Keimblätter zu liefern, ist nicht anzunehmen. — Dagegen scheint es mir möglich, für den Fall Koch (Übergang von III zu II) eine Ausschaltung auf dem Stadium des Embryo v. H. von Spee anzunehmen, während ich für den Fall Kreutzmann die Ausschaltung in eine frühere Zeit verlegen möchte.

Für die Fälle der Gruppe I gilt das eben Gesagte, wir dürfen für sie einen noch früheren teratogenetischen Terminationspunkt in Anspruch nehmen, als für die Gruppe II.

So ist es möglich, bei Annahme dieser Hypothese eine einheitliche Genese der Epignathi wahrscheinlich zu machen und in Parallele zu der morphologischen Reihe, die von den komplizierten Bildungen der Gruppe I alle Übergänge zu den einfachen Geschwülsten der Gruppe IV aufweist, eine entwicklungsgeschichtliche Reihe aufzustellen, indem wir für die kompliziertesten Formen die früheste, für die einfachen die späteste Entwicklungszeit annehmen. *Je komplizierter der Bau des Epignathus, desto früher ist im allgemeinen der teratogenetische Terminationspunkt zu setzen*, das ist unser kurzes Schlußresultat. Ich stimme Wilms[1]) in seinen Ausführungen über Teratome und Doppelbildungen bei. Was Wilms für die Sakral-

[1]) *Anmerkung.* Vgl. Wilms S. 251: „Wichtig für die Entscheidung dieser Frage ist es jedoch, zu bestimmen, in welchem Verhältnis die komplizierten Teratome der Steißgegend zu den Sakralgeschwülsten stehen, die sicher aus Keimen hervorgehen, welche dem kaudalen Ende des Embryo angehören. Sollten sich alle Übergänge von vollkommenen Formen bis zu ganz rudimentären Einschlüssen nachweisen lassen, so müßte für alle derartigen Bildungen derselbe Modus der Entstehung angenommen werden. Es würde dann die Annahme einer Entwicklung der vollkommeneren Formen allein aus einer befruchteten Polzelle auf Schwierigkeiten stoßen.“

geschwülste gefordert hat, habe ich als bestehend für die den Sakralgeschwülsten nächst verwandten Epignathi dargelegt und glaube damit eine nicht unbedeutende Stütze für die sog. MARCHAND-BONNET'sche Hypothese der Blastomeren- bzw. Embryonalzellenausschaltung gegeben zu haben.

Unser Fall II beweist, daß atypische Epignathusbildungen vorkommen, für welche besondere entwicklungsgeschichtliche Erwägungen einzutreten haben.

XI

Über die Verteilung des Glykogens in verschiedenen Arten experimenteller Glykosurie.

Von

Dr. G. Fichera.

Aus dem Institut für allgemeine Pathologie der Kgl. Universität in Rom
(Prof. A. Bignami).

Hierzu Tafel X.

Vorbemerkungen.

Die Forschungen über das Glykogen wurden zum erstenmal ungefähr Mitte des vorigen Jahrhunderts unternommen; sie sind, in verhältnismäßig kurzer Zeit nach der Entdeckung von Hensen und Bernard (1—16), ungemein zahlreich geworden; einerseits infolge des unmittelbaren Interesses, welches das Studium der Physiopathologie des Kohlehydratstoffwechsels bietet, andrerseits wegen der Wichtigkeit mehrerer, mit der genauen Kenntnis des Glykogens innig verbundener Fragen, z. B. über Glykosurie und Diabetes. Trotz aller bisherigen Forschungen gibt es noch große Lücken und Kontroversen: man spricht z. B. bald von glykogener Infiltration, dann wieder von glykogener Degeneration, um den höheren oder auch ungewöhnlichen Gehalt an Glykogen in bestimmten Geweben zu kennzeichnen. Die Uneinigkeit der verschiedenen Ansichten ist nicht schwer zu deuten, wenn man bedenkt, daß die einzelnen Forscher ihre Schlußfolgerungen aus Versuchen entnehmen, denen keine genaue Kenntnis über die normale Verteilung des Glykogens zugrunde liegt, und daß bald auf chemischem, bald auf mikrochemischem Wege gearbeitet wurde; oft sind die Untersuchungen auch nur fragmentarisch und die allgemeinen Fragen von einem sehr begrenzten Gesichtspunkt betrachtet, so daß die verschiedensten Ansichten entstehen mußten.

Um einen Beitrag zur Lösung der Glykogenfrage, besonders zur Deutung des Vorhandenseins des Glykogens unter verschiedenen Verhältnissen zu liefern, unternahm ich die Versuche, die ich im folgenden schildern werde: ich interessierte mich besonders für die Verteilung des Glykogens in den Organen von Tieren unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Bevor ich aber ausführlich über meine Versuche und Ergebnisse berichte, wird es wohl von Nutzen sein, den heutigen Stand der verschiedenen von mir zu berührenden Fragen kurz zusammenzufassen.

Die Entdeckung des Glykogens und das Studium seiner Eigenschaften stehen, wenigstens während der ersten Zeiten, in engem geschichtlichem Zusammenhang mit dem Studium über die funktionelle Tätigkeit der Leber. Im Jahre 1849 machte Cl. Bernard als erster bekannt, daß die Tiere, gleich den Pflanzen, unabhängig von der Qualität der Nahrungszufuhr, imstande sind Zucker zu bilden, und daß die Zuckerbildung der Leber zuzuschreiben sei. 1850 wies Bernard das Vorhandensein von Zucker in der Leber nicht nur bei Säugetieren, sondern auch bei Vögeln, Reptilien, Fischen und Mollusken nach: er bewies auch des Näheren, daß das Blut der Venae hepaticae während der Verdauung viel, nach vollendeter Verdauung weniger, nach längerem Hungern keinen Zucker enthält.

Die Bestätigung der Zuckerbildung in der Leber wurde bald darauf von Moleschott (17) gegeben, welcher an entleberten Fröschen das rasche Verschwinden von Zucker im ganzen Organismus nachweisen konnte. Weitere Bestätigungen erfuhren die Versuche Bernard's durch Lehmann (18), Poggiale (19), Leconte (20), Dumas; aber wiederum war es Bernard, dem es gelang, seinen früheren Forschungen einen festeren Gehalt zu geben und zwar mit neuen Versuchen, die z. T. unveränderte, z. T. aber andere und verbesserte Resultate ergaben.

Um nachzuweisen, daß der aus der Leber stammende Zucker nicht von dem Pfortaderblut zugeführt wird, sondern im Organ selber entsteht, entnahm Bernard die Leber aus der Bauchhöhle und durchspülte sie von der Pfortader aus mit fließendem Wasser. Nach 40 Minuten schnitt er einen Teil der Leber aus und kochte ihn: im Extrakt fand er keinen Zucker; nach 24 Stunden untersuchte er das Extrakt der übrigen Leber und fand es stark zuckerhaltig. Daraus schloß er, daß in der Leber eine Substanz existiert, welche sich zu Zucker umbildet. Diese Substanz wurde fast gleichzeitig von Hensen (Dezember 1856) und Bernard (März 1857) entdeckt und der vegetabilen Stärke ähnlich befunden: man nannte sie daher animale Stärke oder, angesichts ihrer Eigenschaften, Glykogen. Infolge dieser Ergebnisse wich Bernard ein wenig von seinen früheren Ansichten ab und erkannte die Glykogenese als einen Akt, der sich in zwei Teilen abspielt: erstens erfolgt die Bildung

von Glykogen in der lebenden Leberzelle (Amylogenese), zweitens verwandelt sich das Glykogen in Zucker (eigentliche Glykogenese).

Nun folgte eine Periode eifrigen Suchens, wie die Leber Glykogen und Zucker bereitet: es machten sich bald zwei Hauptrichtungen bemerkbar, wovon die eine die Glykogenese von dem Einwirken bestimmter Enzyme, die andere von der metabolischen Tätigkeit der Leberzellen abhängig machte. Als man dann entdeckte, daß außer der Leber auch andere Organe fähig sind Glykogen zu verarbeiten, gingen die Forschungen darauf hin, den Stoff zu ergründen, aus welchem die Gewebe das Glykogen bereiten. Man kam zu dem Schluß, daß der Glykogenproduktion im tierischen Organismus zum größten Teil eine Verwandlung der im Darm resorbierten und durch die Pfortader der Leber zugeführten Ernährungskohlehydrate zugrunde liegt. Die Menge der im Pfortaderblut enthaltenen Kohlehydrate ist deshalb eine sehr verschiedene: bei hungernden oder ausschließlich mit Fleisch gefütterten Hunden beträgt sie 0,01—0,15 %, bei Ernährung mit Kohlehydraten dagegen 0,4 % (v. Mering, Pavy). Die Leber bemächtigt sich der ihr im Pfortaderblut zugeführten Kohlehydrate und verwandelt sie mittels eines synthetischen Wasserentziehungs- und Polymerisationsvorganges in Glykogen, welches sie bis zu 14 % ihres eigenen Gewichtes in sich aufzustapeln vermag. Diese Niederlage regelt die Menge des Zuckers im Blute, da in gewissen Grenzen, trotz Verabreichung größerer Quantitäten von Kohlehydraten, die durch den Pfortaderkreislauf sämtlich der Leber zugeführt werden, die Leber ihrerseits fast immer nur dieselbe Menge von Glykosium — eine Umwandlung jener Kohlehydrate — verabreicht. Daher kommt es, daß im arteriellen Blut eine Zuckerlösung zirkuliert, deren Konzentration die geeignetste für den normalen Verlauf sämtlicher Funktionen ist.

Die Urquelle des Glykogens sind die Kohlehydrate; es kann aber auch in geringerem Maße aus Albumin und Fett entstehen, wie neuere Untersuchungen immer deutlicher beweisen. Tiere, die auf irgend eine Weise frei von Glykogen gemacht werden, produzieren es von Neuem, selbst bei ausschließlicher Eiweißernährung; man muß daher annehmen, daß ein Teil der in dem großen Eiweißmoleküle enthaltenen stickstofffreien Atomgruppen, noch ehe sie zu Kohlensäure und Wasser verbrennen, in Kohlehydrate verwandelt werden. v. Mering (21—24) gibt an, daß von 100 g Eiweißstoff, durch Zersetzung im Organismus, 45 g Kohlenstoff entstehen können. Kossel (25), Pavy (26—36), Krawkow (37), Lüthge (38—39), Blumenthal (40) gelang es auf chemischem Wege, durch Einwirkung starker Säuren, Eiweißstoffe derart zu spalten, daß u. a. auch Kohlehydrate erhalten wurden.

Beweiskräftige Experimente für die Entstehung von Glykogen aus Fett haben wir noch nicht; wir dürfen jedoch einen solchen Vorgang für wahrscheinlich annehmen, wenn wir bei karg ernährten und schwere

Arbeit liefernden Menschen und Tieren Stoffwechsel und Kraftverbrauch berechnen: beide Werte decken sich vollkommen; es verbrennt folglich in den Muskeln eine stickstofffreie Substanz, welche jedoch weder von dem in ihnen aufgespeicherten Glykogen noch von den in ihnen sich zersetzenden Eiweißkörpern herrühren kann, da die Summe beider Quellen nicht genügen kann, dem Muskel die nötige Energie zu liefern. Diese stickstofffreie Substanz kann nur Fett sein; da aber Fett im Muskel als solches nicht verbraucht werden kann, muß man annehmen, daß es vorher in Glykogen übergeht, aus welchem erst die Muskelsubstanz ihre Energie schöpfen kann (v. Noorden (41, 42)). Zur Bekräftigung dieser Theorie führt Chauveau (43) mehrere Beispiele an: in den Darm verabreichtes Glyzerin ergibt eine Zunahme von Glykogen in der Leber; in der Puppe des Bombyx mori geht während der Metamorphose eine Verminderung des Fett- und eine Zunahme des Glykogengehaltes vor sich; im Murmeltier verschwindet allmählich im Laufe des Winterschlafes das Fett, während die Menge des Glykogens ziemlich die gleiche bleibt.

Mit Absicht habe ich zuerst die verschiedenen Meinungen über die Herkunft des Glykogens zusammengestellt, um erst später über die Verteilung dieses Stoffes im Organismus der Tiere zu sprechen, denn die verschiedenen Forscher haben sich gerade bald auf die eine, bald auf die andere Entstehungsweise des Glykogens berufen, um sein Vorhandensein in den verschiedensten Verhältnissen zu erklären. Glykogen ist nicht nur unter normalen gesunden, sondern vielfach unter pathologischen Verhältnissen, bei Entzündungen, Geschwülsten und Diabetes, in den Geweben vorgefunden worden. Seine Verteilung bei ersteren dürfte als Grundlage für die Untersuchungen über seine Verteilung bei letzteren maßgebend sein; aber gerade darin sind unsere Kenntnisse sehr mangelhaft, nicht nur wegen der bisher ungenügenden Anzahl der Versuche, sondern weil eine ganze Reihe von Organen überhaupt außer acht gelassen worden ist. Am meisten erfahren wir noch von denjenigen Forschern, die sich mit der chemischen Extraktion des Glykogens aus den Geweben befaßten, aber ihre Ergebnisse sind bei weitem nicht einwandsfrei. Wir können sagen, daß fast sämtliche Organe unter den verschiedenen in ihnen vorkommenden Geweben mehrere aufweisen, die normalerweise Glykogen enthalten. Wenn aber einige Autoren behaupten, die Lungen enthielten Glykogen, weil sie in ihnen Spuren davon entdeckten, so können wir nur mit großer Zurückhaltung dieser Meinung beipflichten, da eigentlich nur der Knorpel- und Muskelteil der Bronchien, nicht aber das eigentliche Lungenparenchym glykogenhaltig ist. So erklären sich die Widersprüche, in welche viele Forscher verfallen sind. Bei Untersuchungen am Gehirn z. B. sind diejenigen, die auf mikrochemischem Wege ausschließlich die nervöse Substanz untersuchten, sich darüber einig, daß es kein Glykogen enthält; andere dagegen, die sich auf chemischem Wege mit dem Extrakt des ganzen Gehirnorganes

befaßten, behaupten auf Spuren von Glykogen gestoßen zu sein: auch in diesem Falle erklärt sich der Widerspruch dadurch, daß in das Extrakt u. a. Blutgefäße und weiße Blutkörperchen hineingelangen, welche glykogenhaltig sein können. Die Anwendung der allgemein chemischen Methoden führt erklärlicherweise nicht unschwer zu den positiven Ergebnissen von ABELES (44—47), PASCHUTIN (48—49), CRAMER (50), PAVY, LUCHSINGER (51—55).

Im Zentralnervensystem fanden weder BERNARD, PASCHUTIN, MORIGGIA (55), BARFURTH (56), noch andere Forscher Glykogen, mit Ausnahme von PAVY und CRAMER, welche Spuren davon in Extrakten entdeckten.

Im Respirationssystem wurde das Vorhandensein von Glykogen nachgewiesen: von BERNARD (in den Lungen eines Embryo), und zwar auf mikrochemischem Wege; von ABELES, welcher es aus den Atmungsorganen eines nur mit Milch ernährten Hundes extrahierte; von PASCHUTIN, welcher es in den Lungen eines ausschließlich mit Fleisch gefütterten Hundes vorfand; von CRAMER, welcher es in kleinen Mengen in den Atmungsorganen bei drei neugeborenen Kindern und in einer Ochsenlunge beobachtete. BARFURTH dagegen gelang es nicht auf mikrochemischem Wege Glykogen in den Lungen erwachsener Tiere nachzuweisen.

Unter den zum Verdauungssystem gehörigen Organen fand CLAUDE BERNARD Glygoken in den Zellen der Darmschleimhaut, selbstverständlich auf mikrochemischem Wege; BARFURTH fand das nämliche, und zwar große Quantitäten Glykogen, im Darmepithel des Meerschweinchenembryos; CRAMER erhielt auf allgemein chemischem Wege Glykogen aus dem Darm zweier neugeborener Kinder. Die zahlreichen mikrochemischen Untersuchungen von EHRLICH (57) und MORIGGIA am gesunden Pankreas ergaben stets negative Resultate, während PAVY und CRAMER mit allgemein chemischen Verfahren auf Spuren von Glykogen stießen. Die Leber ist dasjenige Organ, welches am eingehendsten und erfolgreichsten auf Glykogen untersucht wurde; u. A. gelangten zu stets positivem Resultate SCHIFF (58, 59), BOCK und HOFFMANN (60—62), HEIDENHAIN (63), KAYSER (64), EHRLICH, PAVY, PASCHUTIN, AFANASSIEW (65), LANGLEY (66), LAHOUSSE (67—68), ADUCCO (69), TRAMBUSTI (70).

Unter den Organen des Urogenitalapparates wurde in den Nieren Glykogen gefunden von CL. BERNARD, PASCHUTIN, CRAMER, ABELES. EHRLICH erhielt Jodglykogenreaktion an einzelnen Stellen im Epithel der Harnkanälchen und des Nierenbeckens gesunder Nieren. CRAMER bestätigte die EHRLICH'schen Beobachtungen in den Harnkanälchen erwachsener gesunder Kaninchen und gelangte ferner bei seinen Untersuchungen an Nieren von Schaf-, Meerschweinchen- und Kaninchenembryonen zu denselben Schlußfolgerungen wie CL. BERNARD, ROUGET (71—75) und BARFURTH, d. h. er fand häufig, ebenso wie diese

Forscher, auf mikrochemischem Wege Glykogen in den Harnkanälchen und im Nierenbecken. Im Ureter wurde Glykogen von Barfurth entdeckt. Luchsinger (76—77) fand Glykogen in den Hoden überwinternder und auch wachender Frösche, sowie in den Hoden des Hundes: letztere Beobachtung wird von Kühne (78) bestätigt. Barfurth fand auch Glykogen in der Placenta von Meerschweinchen und Kaninchen, Cramer und Donnell (79—80) fanden es in der Placenta und der Gebärmutter des Menschen, Bernard und Langhans ebenfalls in der menschlichen Gebärmutter. Im Froschovarium entdeckte Kühne Glykogen.

Die Forschungen nach Glykogen im gesunden Zirkulationsapparat sind nicht sehr zahlreich, und man ist vielfach der Ansicht, daß im normalen Blut keines vorhanden sei; Czerny, Huppert, Trambusti, Best wiesen es jedoch in den weißen Blutkörperchen, hauptsächlich den neutrophilen, nach.

Im Myokard fanden Glykogen Bernard, Moriggia, Weiss (86), Donnell, Laves, Trambusti u. v. A. m.

Von den übrigen Geweben und Organen bieten ein weiteres Interesse wegen ihres Glykogengehalts Muskeln, Knorpel und Haut.

In den quergestreiften und glatten Muskelfasern ist es unter normalen Verhältnissen ein beständiger, unbestrittener Befund; doch sind die Meinungen über die Gestalt, in der es auftritt, und über seine Lagerung in den Muskelfasern äußerst verschieden. Die Leichtigkeit, mit der man es im Muskelgewebe auffindet, hat zu zahlreichen Versuchen und Untersuchungen über sein Verhalten — z. B. nach Ausschluß der ernährenden Blutgefäße, nach Nervendurchschneidung, nach übermäßiger Anstrengung, nach langem Hungern usw. — veranlaßt.

Auch im Knorpelgewebe ist Glykogen ein nie fehlender Befund; dieser Tatsache wurde bereits seit der Bernard'schen Entdeckung Aufmerksamkeit geschenkt; doch gehören die besten Untersuchungen in dieser Richtung erst neuerer Zeit an, und es haben sich besonders Neumann (87) und Barfurth darum verdient gemacht.

In der Haut wurde Glykogen von Bernard, Donnell, Rouget und Paschutin bei Hunden, von Barfurth und Cramer in der Haarscheide von Meerschweinchen und Kaninchen nachgewiesen.

Ein Überblick über die eben kurz zusammengestellten Angaben dürfte uns zu einigen Erörterungen berechtigen. Unsere Aufmerksamkeit fällt zuerst auf die Meinungsverschiedenheiten betreffs des Vorhandenseins oder des Fehlens von Glykogen in einigen Organen: woher diese stammen, ist bereits erklärt worden. Auffallen muß es andrerseits, daß an anderen zum mindesten ebenso wichtigen Organen eine diesbezügliche Untersuchung noch nicht vorgenommen wurde, z. B. an Sympathikus, Schilddrüse, Thymus, Blase u. a. m. Eine bemerkenswerte Tatsache muß aber

hervorgehoben werden, daß Glykogen bei den Wirbellosen und den niederen Wirbeltieren in allen oder fast allen Organen in reichlicher Quantität vorhanden ist, während es bei höheren Tierstufen in den nämlichen Organen entweder stark abnimmt oder auch gänzlich verschwindet; es scheint als ob, je höher die Tierstufe, desto mehr die Fähigkeit, Glykogen zu produzieren, sich auf einzelne mit dieser besonderen Funktion betraute Organe konzentriere. Daneben ist zu bemerken, daß bei ein und derselben Tierart das Glykogen im Embryo in einer großen Anzahl von Organen in erheblicher Menge vertreten ist, während es im ausgewachsenen Tier in einigen Organen stark vermindert ist oder überhaupt fehlt, in anderen dagegen auf lange oder auf immer in reichlicher Quantität vorhanden bleibt.

Das parallele Verhalten der glykogenetischen Tätigkeit der verschiedenen Organe in onto- und phylogenetischer Richtung bringt unsere Gedanken auf das HAECKEL'sche biogenetische Grundgesetz; und da letzteres auch die funktionellen Tätigkeiten umfaßt, so gehört die Glykogenese mit zu jenen biologischen Erscheinungen, die von genanntem Gesetz regiert werden.

Um auf entzündliche Vorgänge zu kommen, bemerke ich zunächst, daß PAVY, KÜHNE, SOTNISCHEWSKY (88) Glykogen auf chemischem Wege in der entzündeten menschlichen Lunge fanden. PASCHUTIN untersuchte die Organe auf Glykogen nach künstlicher Einwirkung stark entzündlicher Reize, wie Krotonöl, Ammoniak, Chloroform, und fand es daselbst in reichlichen Mengen. HOPPE-SEYLER (89—90), KÜHNE und NAUNYN (91—92) bestreiten, daß Eiter Glykogen enthalte; aber SALOMON (93, 94) und HUPPERT fanden im Blute eines mehrere Eiterungsherde in sich tragenden Hundes mehr Glykogen, als in demjenigen eines gesunden Hundes. Auf mikroskopischem Wege wurde das Vorhandensein der jodophilen Substanz in den weißen Blutkörperchen zum erstenmal von EHRLICH nachgewiesen, welcher glykogenhaltige Leukocyten bei Pneumonie, Pleuritis, Gonorrhoe, Abszessen und Erysipelas vorfand. Positive Resultate erzielten in dieser Richtung GABRITSCHEWSKY (95), LIVIERATO (96), KAMINER (97, 98), DUNHAM, OLIVA u. A.

Wie bei Entzündungen Glykogen entsteht, wird nicht von allen Forschern gleich angegeben. CZERNY, welcher bei Terpentineiterungen einen beständigen und erheblichen Glykogengehalt in den auswandernden Elementen beobachtete, meint, daß die Leukocyten im Eiterherd Glykogen in sich aufnehmen und dann wieder in den Blutkreislauf zurückgehen. Dieser Ansicht schließen sich GOLDBERGER und WEISS (99) an, welche als erste das Vorhandensein von Glykogen in den weißen Blutkörperchen als diagnostisches Hilfsmittel bei Eiterherden in den inneren Organen empfahlen. KAMINER schrieb das Auftreten von Glykogen in den Leukocyten Bakteriengiften zu: weder mittels hoher Temperaturen noch

durch künstliche Leukocytose gelang es ihm welches hervorzubringen, wohl aber durch Behandlung mit Toxinen und Kulturen von Streptokokkus, Staphylokokkus, Pneumokokkus, Bacillus diphtheriae, Bacillus typhi, Bacillus anthracis, Bacillus pyocyaneus. KATSURADA (100) ließ unter der Haut von Hunden, Kaninchen, Tauben und Hühnern Holundermarkstückchen 1 Stunde bis 4 Tage lang liegen, fixierte sie alsdann in absolutem Alkohol oder in FLEMMING'scher Flüssigkeit und behandelte die Schnitte mit Jodgummi: er bemerkte, daß um die Holundermarkstückchen sich hauptsächlich polynukleäre Leukocyten ansammelten, in welchen bereits nach 5 Stunden Glykogen nachzuweisen war. Nach mehreren Tagen war es dann nicht mehr so leicht auf glykogenhaltige weiße Blutkörperchen zu stoßen; statt dessen fand er viel zersetzte Leukocyten mit freiem extrazellulärem Glykogen. KATSURADA schloß daraus, daß das Glykogen in zugrunde gehenden Leukocyten auftritt, so daß man bei den weißen Blutkörperchen von einer glykogenen Entartung sprechen muß. Diese Auslegung stößt aber auf scharfe Widersprüche, da, wie KATSURADA selbst zugibt, Glykogen in ganz frischen Exsudaten anzutreffen ist, wo die weißen Blutkörperchen ihre normale Struktur noch nicht eingebüßt haben; dagegen fehlt es in eiterigen Exsudaten mit stark alterierten Leukocyten und in langsam sich bildenden Exsudaten.

BEST, welcher sich verschiedentlich dem Glykogenstudium widmete, gibt uns neuerdings eine ganz andere Erklärung für das Vorhandensein von Glykogen in entzündlichen Produkten. Bei der Untersuchung entzündeter und vereiterter Augäpfel fand er nicht nur in den weißen Blutkörperchen, sondern auch in den um den Entzündungsherd liegenden Geweben Glykogen vor. Während die in den normalen Blutgefäßen zirkulierenden Leukocyten glykogenfrei waren, beobachtete er im Bereich des Entzündungsherdes viele polynukleäre glykogenhaltige Leukocyten; Glykogen war ebenfalls im Bindehaut- und Hornhautepithel, in der Netzhaut und im pigmentierten Epithel der Iris und des Corpus ciliare. Daraus und infolge weiterer Erörterungen kommt BEST zu der Annahme, daß die Glykogenreaktion in den Leukocyten von Entzündungsherden der Ausdruck ihrer gesteigerten metabolischen Tätigkeit sei.

Aus den vorhergehenden Schilderungen ist ohne weiteres zu ersehen, daß das Vorhandensein von Glykogen in den Entzündungsprodukten sehr verschieden gedeutet wird, und daß man auch auf diesem Wege noch zu keiner klaren einheitlichen Auffassung gelangt ist.

In Geschwülsten ist Glykogen durch zahlreiche Untersuchungen nachgewiesen worden. SCHIELE (101—102) und LANGHANS (103—104) waren die ersten, die es in malignen Tumoren vorfanden. SCHIELE, LUBARSCH, LANGHANS u. A. beobachteten es in Karcinomen der Haut, der Parotis, der Zunge, des Kehlkopfes, der Vagina; NEUMANN entdeckte es in Enchondromen; MARCHAND (108), ARNOLD, MANASSE (109) wiesen es nach

in Rhabdomyomen, LANGHANS und HILDEBRAND in Nierensarkomen, ASKANAZY (110), KOCHER (111), DRIESSEN (112), HILDEBRAND, LUBARSCH, LANGHANS, MANASSE, ULRICH, GATTI (113) in Hypernephromen, DRIESSEN, HILDEBRAND, LANGHANS in Knochensarkomen, LANGHANS und KRÜCKMANN in Sarkomen der Haut, des Darmes, der Schilddrüse; BEST fand es in Chorioideasarkomen.

Die weitgehendsten Untersuchungen verdanken wir LUBARSCH und LANGHANS, von welchen letzterer ungefähr tausend Tumoren einem näheren Studium unterzog. Es stellte sich dabei heraus, daß in den wenigsten Glykogen vorhanden ist (für LUBARSCH stellte sich die Proportion von 62 auf 480) und daß es in den benignen Geschwülsten, also in Fibromen, Lipomen, Myxomen, ebenfalls selten erscheint, während es häufig bei Enchondromen, bei Geschwülsten plattenepithelialen Ursprungs, bei Sarkomen, bei Rhabdomyomen und fast beständig bei denjenigen Hodentumoren vorkommt, deren Ursprung einer embryonalen Keimaberration zuzuschreiben ist.

Die Bedeutung des Glykogens in Tumoren ist verschieden aufgefaßt worden. CORNIL und RANVIER (114), BRAULT (115), KLEBS u. A. nehmen es als einen charakteristischen Befund bei rasch sich entwickelnden Geschwülsten an und vergleichen dessen Vorhandensein mit demjenigen in embryonalen Geweben.

Man kann aber daraus keinen allgemeinen Schluß ziehen, da es einerseits Sarkome und Karcinome mit äußerst rascher Entwicklung gibt, die durchaus kein Glykogen enthalten, andrerseits Knochensarkome glykogenhaltig sind, bei denen doch der Verlauf ein relativ langsamer ist.

Wenig Wahrscheinlichkeit hat auch die andere Behauptung, daß Glykogen ein Entartungsprodukt der Geschwulstelemente darstelle: es wurde öfters nachgewiesen, daß in der degenerierenden Zentralmasse eines Tumor gar kein, an der Peripherie dagegen unzweifelhaft Glykogen existiert, auch ist festgestellt worden, daß man es eher in den frischen Metastasen als in der primären Lokalisation vorfindet.

Günstiger sind die Ansichten von LANGHANS, ASKANAZY, LUBARSCH aufgenommen worden, welche annehmen, daß die glykogenhaltigen Tumoren embryonalen Keimursprunges sind. Diese Annahme, die im ganzen wahr erscheint, kann aber auch nicht verallgemeinert werden, da man doch nicht absolut sicher ist, ob alle von zellulären Aberrationskeimen herrührenden Tumoren Glykogen enthalten; es sprechen z. B. dagegen sämtliche melanotische Neubildungen und die kongenitalen Angiome. BEST erklärt sich diese Tatsache auf andere Weise: er meint, daß im Stoffwechsel der Geschwülste die nekrotisierenden Elemente Toxine erzeugen, gegen deren schädliche Einwirkungen die gesunden Zellen sich mit einem gesteigerten, Glykogen erzeugenden, Metabolismus schützen, d. h. es geschähe dasselbe wie bei anderen zellulären Komplexen in der Nähe von Entzündungsherden.

Die Diabetikerniere gilt als Beispiel des Vorhandenseins von Glykogen in einem Organ, welches normalerweise keines enthält: man sagt, in ihr könne man das Vorbild einer echten Glykogenentartung erblicken. Bei Diabetes findet man in den Nieren gewöhnlich zwei Arten von Läsionen, wovon die einen, welche mit der Nekrose der erkrankten Elemente enden können, hauptsächlich im Epithel der gewundenen Kanälchen sitzen; die anderen, von noch unsicherer Bedeutung, mehr in das Gebiet der Zwischenzone fallen. Letztere erwecken unser besonderes Interesse; man entdeckt sie, wenn man die Fläche eines frischen Nierenschnittes mit einer Jodlösung behandelt, wodurch einige Kanälchen, besonders an der Grenze zwischen Rinden- und Marksubstanz, eine mahagonirote Färbung annehmen. Diese spezielle Lokalisierung der Färbung weist darauf hin, daß die HENLE'schen Schleifen im Spiele sind, und man kann dies auf mikrochemischem Wege an Gefriermikrotom- oder in absolutem Alkohol fixierten Präparaten bestätigen, d. h. die Epithelien der HENLE'schen Schlingen erscheinen geschwollen und mit einer Substanz gefüllt, welche durch Jod sich mahagonirot färbt. Dieselbe Reaktion kann man auch in anderen Teilen der Harnkanälchen, besonders in den Tubuli recti, vorfinden. Entfernt man das Glykogen mit Wasserspülungen oder untersucht man Schnitte einer nicht mehr frischen Niere, wenn das Glykogen bereits in Zucker übergegangen ist, so bemerkt man, daß diejenigen Zellen, welche sich sonst durch Jodgummi als reich an Glykogen ausweisen, in einem gewöhnlichen Präparat sich vergrößert, mit genauen Konturen, ungekörntem, glasglänzendem, homogenem Protoplasma und gut erhaltenem Kern darstellen. Dieses besondere Aussehen der Nierenelemente trägt die Benennung: „glykogene Degeneration, hyaline Degeneration oder Hyalinose der diabetischen Niere". Die ARMANNI-EHRLICH'schen Befunde sind allmählich von vielen anderen Forschern bestätigt worden, sowohl an Diabetesnieren wie auf experimentellem Wege. Entweder nur die EHRLICH'chen, oder nur die EBSTEIN'schen oder auch beide Läsionen zugleich wurden mehrfach erzielt auf dem Wege der Exstirpation des Pankreas oder des Plexus coeliacus, oder mittels Verabreichung von Phloridzin oder von Aceton.

Was die Bedeutung des Glykogens in der Diabetikerniere betrifft, so sind viele Forscher der Ansicht, daß es von Entartungsprozessen der Nierenepithelien abstamme; andere behaupten, daß es sich vom Blute und der Lymphe aus in genannte Epithelien infiltriere. EHRLICH dachte an die Möglichkeit, daß der Zucker des Urins in die Nierenepithelien eindringe und sich hier in Glykogen verwandle. STRÜMPELL glaubt, daß die Entstehung des Glykogens einer besonderen Tätigkeit der zelligen Elemente zuzuschreiben sei; LUBARSCH pflichtet zwar dieser Annahme nicht ohne weiteres bei, aber sie muß seiner Meinung nach etwas Wahres enthalten, da ja die sogenannte glykogene Entartung, bei welcher

keine Zeichen einer regressiven Metamorphose des Protoplasmas und keine Kernveränderungen vorkommen, nicht gut ein Degenerationsprozeß sein kann.

Aus den bisherigen recht zahlreichen Untersuchungen über die Zustände, die das Erscheinen von Glykogen mit sich bringen, hat man nur Vermutungen aufstellen, aber keine sicheren Beweise beibringen können. Zugleich soll meine obige Darstellung zeigen, wie es mit den Fragen, die ich einem genaueren Studium zu unterwerfen beabsichtige, heutzutage steht. Daher möchte ich hier noch einen Augenblick dabei verweilen.

Im ganzen genommen, sind über die Bedeutung des Glykogens bei pathologischen Zuständen hauptsächlich zwei Theorieen aufgestellt worden. Der ersten zufolge nimmt man an, daß, wenn Glykogen sich in Elementen zeigt, die normalerweise keines besitzen, oder wenn es in abnormer Quantität da auftritt, wo es normalerweise vorhanden ist, es sich um einen Entartungsprozeß handelt; d. h. das Glykogen muß von einer chemischen Veränderung des Protoplasmas herrühren, und zwar handelt es sich dabei um einen katabolischen Vorgang, infolgedessen die Eiweißstoffe sich spalten und Glykogen frei machen. Die zweite Theorie lehrt, daß in pathologischen Verhältnissen Glykogen als eine Substanz zu betrachten ist, welche sich vom Blut aus in die verschiedenen Zellen infiltriert.

Keine von diesen verschiedenen Meinungen stützt sich auf beweiskräftige Momente, so daß man sich ohne weiteres weder zu der einen noch zu der anderen bekennen kann. Ziehen wir zuerst die sogenannte glykogenige Degeneration in den Exsudaten in Betracht: man spricht von einer solchen, weil man bei Elementen von Exsudaten, bei entzündlicher Leukocytose, bei Eiterbestandteilen Glykogen vorfindet und dessen Auftreten, allem Anscheine nach, der bei den eben genannten krankhaften Vorgängen gesteigerten Zerstörung der Proteïnkörper zuzuschreiben ist. Doch gibt es Anhaltspunkte genug, die eine Degeneration zu widerlegen scheinen; findet man ja doch das Glykogen nur während der allerersten Stadien der Entzündung — später, wenn im Exsudate Veränderungen im Protoplasma und Kern auftreten, ist es in stetem Abnehmen und verschwindet auch ganz. Eine sehr wichtige Tatsache ist ja nebenbei die, daß in den langsam sich bildenden Exsudaten, in tuberkulösen, syphilitischen und aktinomykotischen Entzündungsprodukten, Glykogen überhaupt niemals anzutreffen ist. Einige erklären diesen Vorgang eben durch die langsame Entwicklung dieser Granulome: auch das Glykogen entstehe langsam, werde aber sehr bald wieder umgewandelt, so daß kaum der richtige Moment abgefaßt werden kann, um ein Vorhandensein nachzuweisen. Aber auch diese Erklärung ist nicht haltbar, da Lubarsch selbst in ganz frischen (4—5 Tage alten), bei Meerschweinchen durch Einspritzung von Tuberkelbazillenreinkulturen hervorgerufenen spezifischen

Entzündungsherden kein Glykogen (mittels Jodgummireaktion) nachweisen konnte.

Degeneration der Exsudate und Auftreten von Glykogen sind also nicht parallele, sondern größtenteils voneinander unabhängige Erscheinungen. Nimmt man eine Degeneration an, so ist nicht erklärt, warum bei Diabetikern die Exsudate eine so viel größere Menge Glykogen enthalten; während es näher liegt anzunehmen, daß der Überschuß an Zucker im Diabetikerblut den Exsudaten Stoff genug liefert, um Glykogen zu bilden. Da man also Glykogen nur in ganz frischen Exsudaten nachzuweisen imstande ist, muß man wohl annehmen, daß sein Vorhandensein an die anatomische und funktionelle Integrität der zelligen Elemente gebunden ist.

Was Tumoren anbelangt, so kann man von vornherein einige vermeintliche Beziehungen des Glykogens zu ihnen ausschließen. Das Alter des Patienten spielt z. B. keine Rolle; es ist wohl wahr, daß man bei Geschwülsten von jungen Leuten häufiger Glykogen antrifft, als bei den von älteren; es handelt sich aber um keinen bestimmten inneren Zusammenhang, eher um die Tatsache, daß in der Jugend gewisse Geschwülste viel häufiger vorkommen, als in vorgerückterem Alter.

Ebenfalls hat Glykogen nichts zu tun mit der Schnelligkeit, mit der eine Geschwulst sich entwickelt; der Grund dazu wurde bereits weiter oben dargelegt. Auch Degenerationsvorgänge stehen mit dem Vorhandensein von Glykogen bei Tumoren in keinerlei Beziehung, da es ja in den jüngeren, besser erhaltenen Teilen reichlicher auftritt, als in älteren und in der Ursprungsstelle. Auch die Hypothese der glykogenigen Infiltration hat keinen Halt, da ja bei Tumoren kein Glykogen im zirkulierenden Blut nachzuweisen ist. Klarer dagegen ist das Verhältnis zwischen Glykogen und den aus embryonalen Aberrationskeimen entstehenden Geschwülsten z. B. in Nieren und Hoden. Eher als Degenerations- und Infiltrationsvorgängen dürfte man in diesem Falle das Vorhandensein des Glykogens besonderen Eigenschaften der Geschwulstelemente zuschreiben, Eigenschaften, die den Elementen der Ursprungsstelle des Aberrationskeimes anhaften.

Methodische Untersuchungen über die Verteilung des Glykogens in den Organen von Diabetikern hätten wohl einige Klarheit über sein Verhalten und seine Bedeutung in pathologischen Verhältnissen geschaffen. Aber unsere Kenntnisse über den Glykogengehalt in den Diabetikerorganen sind mangelhaft, da es schwer ist die menschlichen Organe gleich nach dem Tode zu untersuchen. Kühne untersuchte in einem Fall von Diabetes nicht nur die Leber, sondern auch die Muskeln und andere Organe: er fand nirgends Glykogen, außer in einer von eiteriger Entzündung befallenen Lunge. v. Mering dagegen fand in allen Diabetikerorganen eine gewisse Menge Glykogen. Diese Unterschiede sind vielleicht dadurch zu erklären, daß man die Untersuchungen nicht zu gleicher

Zeit nach dem Tode unternahm, da bekanntlich bald nach dem Ableben das Glygoken sich sehr rasch in Zucker umwandelt. FRERICHS entnahm mittels Troikart Leberstückchen aus lebenden Diabetikern; er beabsichtigte auf diese Weise mehrere Fehlerquellen zu umgehen, doch gelangte er zu sehr unsicheren Resultaten, da er manchmal viel, manchmal aber keine Spur von Glykogen vorfand.

Um sicherer als an den Leichen menschlicher Diabetiker vorzugehen, sind Untersuchungen an frischen Organen von Tieren vorgenommen worden, bei denen man, mittels Exstirpation des Pankreas, denselben Symptomenkomplex wie beim Diabetes des Menschen erzielte. VON MERING und MINKOWSKI (116—121), VON MERING, KAUFFMANN (122 bis 124) u. A. m. erkannten übereinstimmend, daß bei Tieren, denen das Pankreas exstirpiert ist, das Glykogen in der Leber und den Muskeln allmählich abnimmt, um zuletzt ganz und gar zu verschwinden, während es in den Nieren in nicht allzu geringer Menge vorzufinden ist. Diese sehr bemerkenswerte, später von Neuem bestätigte und besser aufgeklärte Tatsache dürfte zur Deutung der Schwankungen des Glykogengehaltes beitragen.

Diese Schwankungen werden auf so verschiedene und unsichere Art und Weise erklärt, daß ich mich entschloß, um sie persönlich zu konstatieren und mir Klarheit in der Angelegenheit zu schaffen, die weiter unten darzulegenden Untersuchungen vorzunehmen. Zuerst forschte ich nach dem Glykogengehalt in den Organen von gesunden Tieren, dann von Tieren, bei welchen ich Störungen im Kohlehydratstoffwechsel mit darauffolgendem Auftreten von Zucker im Urin hervorgerufen hatte.

Durchführungsart der Untersuchungen.

Wie allgemein bekannt, kann man Glykosurie bei Tieren auf verschiedenste Weise hervorrufen, sei es durch Exstirpation des Pankreas, Durchstechung des Bodens des vierten Ventrikels, Exstirpation des Plexus coeliacus und durch Verletzung mehrerer anderer Stellen des zentralen und des peripheren Nervensystems, sei es durch Vergiftung mittels Phloridzin, Curare, Strychnin, Kohlenstoffoxyd, Amylnitrit, Nitrobenzol und noch anderen Stoffen.

Die mit den erwähnten Mitteln erzielten verschiedenen Sorten von Glykosurie weichen allerdings, was Dauer, Intensität und sonstige Begleiterscheinungen anbelangt, ziemlich voneinander ab; ich hielt mich daher für meine Zwecke nur an die Exstirpation des Pankreas, an diejenige des Plexus coeliacus und an die Verabreichung von Phloridzin. Wie gesagt, erzeugen all diese Mittel Glykosurie, jedenfalls aber auf verschiedenem Wege. Phloridzin z. B. gibt Zucker im Harn, ohne daß der Zuckergehalt im Blute zunimmt; es bedingt Glykosurie selbst bei

denjenigen Tieren, bei denen sie nach Pankreasexstirpation nicht auftritt; bei Hunden mit Pankreasdiabetes kann man mittels Phloridzin die Glykosurie bedeutend steigern. Nach Entfernung des Pankreas entsteht dauernde Glykosurie in Begleitung von Hyperglykämie; daneben erscheinen Steatorrhoe, Polyphagie, Polyurie, Polydypsie; im Harn treten Aceton, Acidum diaceticum und oxybutylicum auf; die Tiere magern rasch ab, ihre Kräfte verfallen zunehmend bis zum Koma. Ist die Pankreasexstirpation eine vollständige, dann tritt die Glykosurie als eine beständige und permanente Erscheinung auf, um nur manchmal kurz vor dem Tode zu verschwinden. Nach Entfernung des Plexus coeliacus entsteht dagegen eine kurz dauernde, nicht intensive Glykosurie, zu der sich anfangs Eiweiß und, nach der Ansicht vieler Forscher, auch Aceton im Harn zugesellen; nach wenigen Tagen jedoch verschwindet jede Spur eines gestörten Kohlehydratstoffwechsels.

Ich führte meine Experimente an erwachsenen gesunden Hunden aus und tötete sie im mir geeignet erscheinenden Augenblick mittels Durchschneidung der großen Halsgefäße, so daß sie an Verblutung zugrunde gingen. Unmittelbar nach dem Tode entnahm ich Stückchen von den der Untersuchung zu unterziehenden Organen und fixierte sie in absolutem Alkohol (der Alkohol muß öfters erneuert werden, um ihn ganz wasserfrei zu halten, sonst könnte er das etwa vorhandene Glykogen lösen) oder in Flemming'scher Flüssigkeit. Die so gehärteten Stücke schloß ich in Paraffin ein, brachte sie unter das Mikrotom und färbte endlich die Schnitte nach den üblichsten und den für die einzelnen Gewebe geeignetsten Verfahren, so mit Karmin, Fuchsin, Erythrosin, Pikrinsäure, Bismarckbraun, Hämatoxylin-Eosin, Biondi'scher, Weigert-scher (für hyaline Substanzen) und Nissl'scher (Nervenzellen) Methode.

Um Glykogen nachzuweisen, kam zuerst das chemische Verfahren nach Brücke (125), Külz (126—127), Austin (128), Fränkel (129—130), Nasse (131—132), Pavy (133), Pflüger (134) in Erwägung: es eignet sich zu quantitativen Untersuchungen, indem man das in den Extrakten zweckentsprechend präparierter Organe enthaltene Glykogen bestimmt. In speziellen Fällen kann man aus solchem Verfahren schon Nutzen ziehen, doch ist es nicht das richtige, wenn man ganz genau bestimmen will, in welchen Elementen eines Organes das Glykogen sich aufhält, und in welchem Zustand sich die glykogenhaltigen Elemente befinden.

Andere Verfahren, die sich zum Aufsuchen von Glykogen in den Geweben empfehlen, sind die mikrochemischen, denen die Affinität des Glykogens zu bestimmten Substanzen zugrunde liegt. Ich zog vor, den mikrochemischen Weg einzuschlagen, da man dadurch nicht nur bestimmen kann, in welchen Elementen und in welcher Form das Glykogen vorhanden ist, sondern auch in den Bau der glykogenhaltigen Gewebe näher eindringen kann.

Von den verschiedenen Färbungsmethoden des Glykogens wollte ich

die für meine Zwecke geeignetsten heraussuchen; ich unterzog daher die wichtigeren unter den bekannten Methoden einer genaueren Prüfung und erzielte Resultate, die ich weiter unten bekannt gebe.

Nach Ehrlich gebraucht man folgende Mischung: 1 Teil Lugol'scher Flüssigkeit auf 100 Teile einer Gummilösung syrupartiger Konsistenz.

Nach Barfurth färbt und konserviert man die Präparate in einer Mischung von 1 Teil Lugol'scher Flüssigkeit auf 2 Teile Glyzerin.

Nach Langhans verbleiben die Schnitte 5—10 Minuten in Lugol-scher Flüssigkeit und werden darauf in einer Mischung von 1 Teil Tinctura jodi offic. auf 4 Teile Alkohol absol. gewaschen. Klärung mit Ol. origan. Wird vorher mit Boraxkarmin-Mayer gefärbt, so erscheinen die Kerne rot und das Glykogen braungelb.

Nach Lubarsch (Gentianaviolett) werden, nach Härtung in Alkohol absol., Schnitte hergestellt, die man in Boraxkarmin-Mayer färbt und darauf 1—2 Minuten in einer leicht erwärmten Lösung von Gentianaviolett in Anilinwasser legt. Nach Auswaschen in Wasser bringt man sie auf nur wenige Sekunden (5—10) in Lugol'sche Lösung und trocknet sorgfältig; dann Differenzieren in einer Mischung von 2 Teilen reines Anilinöl auf 1 Teil Xylol, Klärung in Xylol und Einschluß in Kanadabalsam. Die Kerne färben sich rot, das Glykogen dunkelblau oder violett.

Nach Lubarsch (Jodhämatoxylin) färbt man die Schnitte 5 Minuten lang in Jodhämatoxylin (altes Hämatoxylin — Delafield 10, Gram 10, Aq. destill. 5), bringt sie unmittelbar darauf in Alkohol absol., trocknet sorgfältig, klärt in Xylol und schließt in Kanadabalsam ein. Die Präparate verbleiben 1—2 Tage lang dem Tageslicht ausgesetzt.

Nach Best (135—136): Einbettung in Celloïdin, Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin-Delafield, Auswaschen in Wasser, Färbung mit Karmin (Karmin 0,5, Ammon. chlorat. 1, Lithium carbon. 0,2, Aq. dest. 50 ccm), 15—30 Minuten in Alkohol absol. 2 Teile + Liq. ammon. caust. 1 Teil, Auswaschen in Alkohol 70°, Entwässerung in Alkohol absol., Klärung in Xylol und Einschließung in Kanadabalsam.

Von den angegebenen Methoden bietet jede Vorteile und Nachteile. Mit Barfurth erhält man äußerst durchsichtige Präparate, aber infolge der lösenden Wirkung des Glyzerins tritt die charakteristische Jodreaktion recht bald zurück. Mit Langhans gibt es keine sehr schönen Präparate, die sich nebenbei nur einige Monate halten. Die Lubarsch'sche Gentianaviolettmethode erheischt sehr gute Lösungen und viel Zeit; dabei geht das Glykogen durch die zahlreichen Übertragungen leicht in Lösung über; auch ist es ein Mangel, daß viele Organe auf die Glykogenreaktion versagen, und es eigentlich nur in der Leber, in den Muskeln und der Placenta zu Geltung kommt. Bei der Lubarsch'schen Jodhämatoxylinmethode handelt es sich nicht um eine wirkliche Färbung des Glykogens, sondern um eine Kombinierung von Jodreaktion und Hämatoxylinfärbung. Mit dieser

Methode erreicht man selten gutgelungene Färbungen und muß häufig die Schnitte in reiner LUGOL'scher Lösung nachfärben. BEST eignet sich nur für die schwerlöslichen Glykogensorten, da die leichtlöslichen, infolge der vielen Behandlung mit wasserhaltigen Mitteln zum Schwinden gebracht werden. Mit diesem Verfahren kommen im Knorpel und im Schichtenepithel selbst die kleinsten Mengen Glykogen zum Vorschein, während es sich bei Hoden, Leber, Muskeln und Hypernephromen nicht bewährt. Wenn man die EHRLICH'sche Methode zum Vergleich heranzieht, muß man zugestehen, daß sie, wenn sie auch die gleichzeitige Untersuchung auf Glykogen und auf den Bau der Zellen nicht gestattet, sie doch die Vorteile bietet, äußerst einfach und kurz zu sein, das Glykogen nicht aufzulösen, es dagegen in jedwedem Gewebe in einer schönen mahagoniroten Färbung hervortreten zu lassen. Ich entschloß mich daher, nach einer längeren Reihe von Versuchen, meine Untersuchungen mit letztgenanntem Verfahren durchzuführen: dabei bemühte ich mich möglichst feine Schnitte herzustellen und möglichst geringe Mengen der Färbemischung anzuwenden, um nicht undeutliche Präparate zu bekommen, bei welchen eine eventuelle Anhäufung von Jodgummi das Vorhandensein von Glykogen vortäuschen könnte. Die Bemerkung, daß bei Anwendung von Jodgummi man leicht Amyloid mit Glykogen verwechseln könnte, ist nicht haltbar, da wir viele Mittel zur Verfügung haben, um eines vom anderen zu unterscheiden. Wenn man z. B. glykogenhaltige Präparate längere Zeit in Wasser, Glyzerin oder Speichel läßt, so schwindet, im Gegensatz zum Amyloid, das Glykogen ziemlich bald, einmal infolge seiner Löslichkeit, sodann infolge der zuckerbildenden Einwirkung des Speichelenzyms. Außerdem kommen dem Amyloid noch spezielle Färbungen zu, wovon mehrere auf dem von CORNIL nachgewiesenen metachromatischen Prinzip beruhen: färbt man z. B. mit Methylgrün, so nehmen die normalen Teile einen grünen, die amyloidhaltigen dagegen einen violetten Ton an, während mit Methylviolett ein violettblauer, respektive rubinroter Ton entsteht. Eine weitere charakteristische Reaktion des Amyloids ist das Auftreten einer violettblauen Färbung wenn man auf die bereits durch Jodgummi mahagonirot gewordenen amyloidentarteten Gewebsteile 1 $^0/_0$ ige Schwefelsäurelösung einwirken läßt. Nimmt man sich also vor Verwechselungen in acht, so bietet die EHRLICH'sche Jodgummimethode die Vorteile der Sicherheit und Schnelligkeit eines leicht auszuführenden Verfahrens.

Den Nachweis von Zucker, Aceton und Eiweis im Urin bewerkstelligte ich mit den einfacheren und sichereren der bekannten Verfahren.

Nachdem ich mich nun in der oben geschilderten Weise über die Technik der Glykogenfärbung orientiert hatte, schritt ich zu Versuchen, die ich in derselben Reihenfolge ausführte, wie sie weiter unten dargestellt sind. Zuerst befaßte ich mich mit der Verteilung des Glykogens in den Organen gesunder Tiere; darauf schritt ich zu Versuchen mittels

Phloridzinverabreichung und Exstirpation des Pankreas oder des Plexus coeliacus; zuletzt richteten sich meine Forschungen auf die Leber verschiedenartig ernährter oder hungernder Tiere.

Experimenteller Teil.

Erste Versuchsreihe an normalen Hunden.

Hunde Nr. 1 und 2. Auf Glykogen wurden folgende Organe untersucht. Vom Zentralnervensystem und Sympathikus: Gehirn, Bulbus, Rückenmark, Brustsympathikus. Vom Atmungsapparat: Luftröhre, Bronchien, Lungen; Schilddrüse. Vom Verdauungsapparat: Magen, Darm, Leber, Pankreas. Vom Urogenitalapparat: Niere, Nierenbecken, Blase, Hoden, Eierstock. Vom Zirkulationsapparat: Herz, Gefäße, Milz, Lymphdrüsen. Vom Muskelapparat: quergestreifte und glatte Muskelfasern. Von den Sinnesorganen: Haut.

Mit der EHRLICH'schen Methode war der Erfolg ein negativer bei: Zentralnervensystem, Sympathikus, Lungen, Pankreas, Nieren, Milz und Lymphdrüsen; ein positiver bei: Luftröhre und Bronchien (Glykogen in den Knorpelelementen und in den Zellen des Deckepithels), Magen und Darm (an der Basis der Cellulae muciparae und zwar im Bereich des dem Kern anliegenden Cytoplasmas), Leber (ausnahmslos in sämtlichen Elementen in verschiedener Quantität und Verteilung), Nierenbecken und Blase (in vielen Elementen trat die charakteristische mahagonirote Färbung zutage, die eine in Wasser lösliche Substanz betraf), Hoden (in vielen Samenkanälchen), Eierstock (in vielen Zellen des Cumulus ovigerus, der Membrana granulosa und der Corona radiata), glatten und gestreiften Muskelfasern nebst Myokard (in vielen Bündeln), Haut (in vielen Elementen der Horn- und Malpighischicht, der Drüsen und der äußeren Haarwurzelscheide). Der Zellkern erwies sich bei allen Geweben als frei von Glykogen.

Die kurze bisherige Schilderung betrifft eigentlich nur Voruntersuchungen, mit welchen ich mir einen Begriff über die normale Verteilung des Glykogens machen wollte; sie dienten mir nebenbei zur Kontrolle der Resultate anderer Forscher und bilden einigermaßen einen Beitrag zur vielfach erörterten Frage über die Form, unter welcher das Glykogen in den normalen Geweben auftritt, und über die Verhältnisse, in die es mit den einzelnen Elementen eingeht.

SCHIFF, welcher zu den ersten gehört, die sich mit der Frage über die Gestalt des Glykogens in den Leberzellen befaßte, unterschied in ihnen zwei Arten von Granulationen, nämlich größere und lichtbrechendere, die er als Fettropfen auffaßte, daneben kleinere, weniger zahlreiche und weniger lichtbrechende, die er für Glykogen hielt, da letztere im Verhältnis zum chemisch nachgewiesenen, bald höheren, bald niedrigeren Glykogengehalt, entweder zu- oder abnahmen.

Bald darauf konstatierten BOCH und HOFFMANN, daß, wenn eine Leber auf chemischem Wege sich reich an Glykogen erwies, in den mit einer Jodlösung behandelten Leberzellen eine braunrote Färbung einer

um den Kern gelagerten amorphen Substanz auftrat. Nebenbei bemerkten sie auch die von Schiff beschriebenen Granulationen, nur fanden sie sich zahlreicher in den glykogenfreien Zellen, so daß genannte Granulationen nicht als Glykogen zu deuten waren. Boch und Hoffmann gelangten zu dem Schluß, daß das Glykogen als diffuse amorphe Substanz in den Leberzellen auftrete, und man die Menge nur nach der Intensität der braunroten (Jod-)Färbung schätzen könne. Weiterhin waren die meisten Forscher darüber einig, daß die in den Zellen enthaltene wasserlösliche, mit Jod sich braunrot färbende Substanz nur als Glykogen aufzufassen sei; aber über die Gestalt, in welchem das Glykogen auftritt, gingen die Meinungen auseinander: die einen meinten, es käme nur in amorphen Massen vor, andere sahen es nur in Form von Schollen oder Körnchen (Schmaus, Barfurth und Neumann) oder von sichelförmigen Körpern (Godet und Schiele (138—139)) auftreten. Die meisten jedoch folgen den Ansichten von Ehrlich, Langley, Lubarsch, Ranvier, Trambusti, welche darauf hinausgehen, daß Glykogen nur im gelösten Zustande im Hyaloplasma vorkomme. So gelangte z. B. Ranvier bei Hunden zur Überzeugung, daß das Glykogen keinen bestimmten Platz in der Leberzelle einnehme, sondern im ganzen Zellkörper wie eine flüssige oder halbflüssige Substanz verteilt sei. Dasselbe behauptet Trambusti, indem er sich auf seine Beobachtungen über die Leber des Sperleps stützt: auch er sieht das Glykogen als eine flüssige Substanz an, welche über die ganze Zelle, mit Ausnahme des Kernes, verbreitet ist; die in den mit absol. Alkohol gehärteten Präparaten vorkommende Schollen- und Körnchenformation ist nur ein künstliches Produkt und hängt mit der Fällung des Kohlehydrates durch den absoluten Alkohol zusammen. Eine weitere wichtige Frage ist das Verhältnis, in welchem das Glykogen zu den Bestandteilen der Zellen steht. Mehrfach wurde von Bernard, Lubarsch, Langhans, Best u. A. m. festgestellt, daß das Glykogen in den verschiedenen Geweben bald mehr bald weniger fest zurückgehalten wird, als ob es mehr oder weniger an die Zellenbestandteile gebunden wäre: aus der Leber kann man es z. B. sehr leicht extrahieren, während es aus dem Knorpel schwer und noch schwerer aus dem geschichteten Epithel herauszubekommen ist. Ehrlich vermutet das Vorhandensein einer „Trägersubstanz", mit welcher das Glykogen in der Zelle eine Verbindung eingeht: der Grad der Löslichkeit ist mit der Festigkeit der Verbindung im Zusammenhang zu bringen. Dagegen meint Lukianow, daß das Glykogen von den Zellgranula festgehalten werde. Die Ehrlich'sche Vermutung wurde von den meisten vernachlässigt, von Barfurth, Lubarsch und Best jedoch wieder aufgenommen; Best nahm erst kürzlich an, daß in den glykogenhaltigen Zellen zwei Substanzen vorkommen: eine Grundsubstanz, d. h. das Glykogen und eine andere noch nicht näher bekannte Substanz, vermutlich eine Verbindung von Glykosiden und einem Eiweißkörper.

Aus meinen eigenen Präparaten ersah ich, daß in normalen Verhältnissen in glykogenreichen Zellen (Leber) das Glykogen die ganze oder beinahe die ganze Zelle einnimmt: es lagert sich um den Kern herum, der in hellgelber Färbung hervortritt, und erstreckt sich vom zentralen perinukleären Teil bis an die Zellenmembran. In frischen mit Jodgummi behandelten Zupfpräparaten ist diese Art der Verteilung viel deutlicher als in gehärteten Schnitten, da in letzteren das Glykogen, wenn es nicht gerade in übermäßigen Mengen vorhanden ist, vom Alkohol, je nach der Quantität, entweder in kugelartigen oder in unregelmäßigen Schollen oder in Körnchenform gefällt wird. Man kann darin das Glykogen mit dem Inulin mehrerer pflanzlichen Zellen vergleichen; auch Inulin ist eine flüssige Substanz, welche durch Einwirkung von Alkohol in Form kugelförmiger Krystalle niedergeschlagen wird. Somit bin ich der Ansicht, daß die Form, in welcher das Glykogen sich im Inneren von frischen unbeeinflußten Zellen vorfindet, die diffuse ist; sie tritt dann deutlich zutage und wird selbst durch die Einwirkung des Alkohols nicht gestört, wenn das Glykogen in großen Mengen vorhanden ist; bei kleineren Mengen dagegen bewirkt der energische Härtungsprozeß des Alkohols das Auftreten von Schollen und Körnchen.

Nun ist dies aber nicht die einzige Veränderung, welche die technischen Prozeduren in der normalen Verteilung des Glykogens hervorrufen. Ich erwähnte bereits, daß im geschichteten Epithel und im Drüsengewebe das Glykogen manchmal in Stäbchen- und Halbmondform vorgefunden wurde; man meinte, daß das Glykogen seiner eigenen Schwere folgend, sich in den Teil der Zelle verfüge, der den tieferen Schichten zugewandt ist. Ich habe jedoch beobachten können, daß das Glykogen manchmal in ganz deutlicher Weise in den peripheren Zellenpartieen sich anhäufte, während es im übrigen ganz gleichmäßig verteilt war. Schneidet man außerdem ein Leberstückchen in Form einer geometrischen Figur, z. B. einer regelmäßigen Pyramide auf dreieckiger Basis, so verteilt sich das Glykogen im Schnittpräparat in mehrere den Dreieckschenkeln parallel verlaufende Züge, und dabei lagert sich in jeder einzelnen Zelle die Hauptmasse des Glykogens zentralwärts; bei einem würfelartig zugeschnittenen Stücke bilden sich ebenfalls, ringsherum, zur Peripherie des Stückes parallel verlaufende Linien. Das beweißt, daß das Glykogen von den Strömungen der Härtungsflüssigkeit künstlich „gerichtet“ wird, d. h. die Strömungen wirken gleichzeitig auf sämtliche Flächen des in der Härtungsflüssigkeit liegenden Leberstückchens, und zwar von außen nach innen und mit abnehmender Kraft von der Peripherie nach der Mitte. Das macht, daß hauptsächlich in den peripher gelegenen Zellen, die als erste den oben genannten Strömungen ausgesetzt sind, das Glykogen in jeder Zelle zentralwärts getrieben wird, so daß es sich an demjenigen Teil

der Membran anhäuft, der den tieferen Schichten des Stückes zugewandt ist, und auch hier fixiert wird.

Ohne Rücksicht auf die der Präparationstechnik zuzuschreibenden Veränderungen, müssen wir annehmen, daß das Glykogen, unter normalen Verhältnissen, in den Zellen in veränderlichen Mengen auftritt und dabei auf das ganze Cytoplasma gleichmäßig verteilt ist, ohne je in den Kern überzugehen.

Zweite Versuchsreihe. Phloridzineinspritzungen.

Hunde Nr. 3, 4, 5, 6, 7. Das Phloridzin ist ein Glykosid, welches man aus der Rinde des Apfel- und Kirschbaums extrahiert. Zuerst 1885 von KoNINCKA isoliert, bildet es kleine, feine, nadelförmige, glitzernde, in warmem Wasser und in Alkohol sehr lösliche, in Äther fast unlösliche Krystalle. Es dreht die Polarisationsfläche nach links und spaltet sich beim Sieden, in Gegenwart von Säuren, in Phlorose und Phloretin $C_{21}H_{24}O_{10} + H_2O$ (Phloridzin) $=$ $C_{15}H_{14}O_5$ (Phloretin) $+$ $C_6H_{12}O_6$ (Phlorose). Die Phlorose hat dieselbe Formel wie Traubenzucker; auch ihr Verhalten ist ungefähr dasselbe, d. h. sie kann unmittelbar in Gährung übergehen, sie reduziert ebenfalls die alkalischen Kupferlösungen, nur ist ihr Drehungsvermögen geringer. Das Phloretin besteht aus kleinen in warmem Wasser fast unlöslichen, in Äther löslichen Lamellen: kocht man es mit Kalilauge, so spaltet es sich in Phloretinsäure ($C_8H_{10}O_8$) und Phloroglucin ($C_6H_6O_8$).

Phloridzin kann man entweder per os oder mittels Einspritzungen — subkutan und intravenös — verabreichen. Je nach der Art der Verabreichung und der Tierspezies sind die Resultate nicht immer die gleichen; doch kann man im allgemeinen feststellen, daß, ebenso beim Menschen wie beim Tier, nach einigen Stunden bis zu 10 % oder noch mehr Traubenzucker im Urin nachzuweisen sind. Das Auftreten des Zuckers steht mit einem eventuell vorher erfolgten Kohlehydrat- oder Fleischgenuß in keinerlei Zusammenhang; die Phloridzinglykosurie kann auch nach einem langen Hungerstadium auftreten und dauert, solange das Tier Phloridzin in sich aufnimmt.

von Mering war der erste (1886), welcher an Hunden, Gänsen und Kaninchen die Phloridzinglykosurie wahrnahm; Coolen (140—141), Cremer (142—146), Ritter (147), Achard (148—150), Delamare (151), Kossa (152), Külz, Ouchinsky (153), Biedl und Kolisch (154), Kumagara und Miura (155), Lewandowsky (156), Loewy (157), Lusk (158—159), Moritz und Prausnitz (160), Pittinger (161), Riva-Rocci (162) experimentierten nach ihm an Hunden, Kaninchen, Gänsen, Fröschen und am Menschen. Nach all den Beschreibungen erweist sich der Hund als das geeignetste Versuchstier für Phloridzinglykosurie.

Zu meiner zweiten Experimentenreihe gebrauchte ich fünf Hunde, denen ich jeden 2. Tag eine 35° C warme, jedesmal stärkere Phloridzinlösung injizierte, u. zw. fing ich an mit 0,02 g des Glykosids und stieg an bis zu 0,54 g pro kg Körpergewicht. Ich wählte den subkutanen Weg, da selbst minimale Dosen prompt und energisch wirken, die Resorption rasch vor sich geht und keine Gefahr besteht, daß das Phloridzin mit Säften in Berührung kommt, die Veränderungen in ihm hervorrufen könnten. Während der Versuchszeit magerten die Tiere merklich ab, und außer Zucker fanden sich im Urin nur geringe Mengen Aceton und Eiweiß. Ich tötete die Tiere nach resp. 5, 11, 17, 23 und 29 Tagen. Die Untersuchungen auf Glykogen geschahen mit den nämlichen Verfahren wie bei der ersten Versuchsreihe.

Versuch I. Hund Nr. 3, erwachsen, Gewicht 7750 g, erhielt am 1. Versuchstag 0,15 g (= 0,02 pro kg), am 3. Versuchstag 0,45 (= 0,06 pro kg) injiziert.

Obduktion am 5. Tage (Gewicht 6960 g).

Histologischer Befund. Glykogen ist vorhanden in: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Nieren, Blase, Hoden, Herz, Gefäße, Knorpel, Muskeln, Haut. In den Nieren findet sich Glykogen im Epithel der HENLE'schen Schleifen. Die auf dem gewöhnlichen Färbungswege hergestellten Präparate weisen alle normale Struktur auf, mit Ausnahme der Nieren, woselbst eine Veränderung der Glomeruli — Vergrößerung des Kapselraumes — zutage tritt. Alteriert ist auch das Epithel der gewundenen Kanälchen, u. zw. sind die Elemente trüb geschwollen, körnig, diffus gefärbt, mit zerfetztem freien Rande, blassem und manchmal zerstückeltem Kerne. Die HENLE'schen Schleifen besitzen einzelne Epithelzellen mit hellem, glasigem, ungekörntem Protoplasma.

Versuch II. Hund Nr. 4, erwachsen, Gewicht 6010 g, erhielt am 1. Versuchstag 0,12 g (= 0,02 pro kg), am 3. Tage 0,36 g (= 0,06 pro kg), am 5. Tage 0,66 g (= 0,16 pro kg), am 7. Tage 0,84 g (= 0,14 pro kg) und am 9. Tage 1,08 g (= 0,18 pro kg) Phloridzin injiziert.

Obduktion am 11. Versuchstage (Gewicht 5300 g).

Histologischer Befund. Glykogen in: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Nieren, Nierenbecken, Blase, Hoden, Gefäße, Myokard, Muskeln, Knorpel, Haut. In der Niere bemerkt man die mahagonirote Färbung nur in einzelnen Elementen der HENLE'schen Schleifen. In den gewöhnlichen Präparaten nimmt man nur in den Nieren, der Leber und der Milz Veränderungen wahr.

Nieren: Viele Elemente der Glomeruli und des Epithels der gewundenen Kanälchen bieten trübe Schwellung nebst Kernschrumpfung oder Zerstückelung dar; in den HENLE'schen Schleifen treten einzelne Epithelien mit einem körnchenarmen, gläsernen, homogen, mit sehr dünnem Netz versehenen Cytoplasma besonders hervor. Im Lumen der Kanälchen sieht man körnige Cylinder.

Leber: Viele Zellen sind leicht geschwollen und haben ein körnchenarmes Cytoplasma.

Milz: Enthält reichlich Blutpigment.

Versuch III. Hund Nr. 5, erwachsen, Gewicht 6000 g, erhielt am 1. Versuchstage 0,12 g (= 0,02 pro kg), am 3. Tage 0,36 g (= 0,06 pro kg), am 5. Tage 0,60 g (= 0,10 pro kg), am 7. Tage 0,84 g (= 0,14 pro kg), am 9. Tage 1,08 g (= 0,18 pro kg), am 11. Tage 1,32 g (= 0,22 pro kg), am 13. Tage 1,56 g (= 0,26 pro kg) und am 15. Tage 1,80 g (= 0,30 g pro kg) Phloridzin injiziert.

Obduktion am 17. Versuchstage (Gewicht 4830 g).

Histologischer Befund. Glykogen in folgenden Organen: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Nieren, Nierenbecken, Blase, Hoden, Myokard, Gefäße, Knorpel, Muskeln, Haut. Überhaupt ist im ganzen eine Vermehrung des Glykogens zu beobachten, und es ist besonders reichlich in der Leber und den Muskeln vertreten. In den auf gewöhnliche Weise gefärbten Präparaten sind keine Veränderungen vorzufinden; nur die Nieren zeigen die bei den anderen Versuchen bereits vorgefundenen Alterationen. Die Leberzellen erscheinen vergrößert und haben scharfe Konturen: in ihrem Innern sieht man ein Spongioplasmanetz, welches kleine mit einer glänzenden, hyalinen, ungekörnten Substanz gefüllte Räume umschließt; der Kern hat weder seine morphologischen noch seine färberischen Eigenschaften eingebüßt.

Versuch IV. Hund Nr. 6, erwachsen, Gewicht 4500 g, erhielt am 1. Versuchstage 0,09 g (= 0,02 pro kg), am 3. 0,27 g (= 0,06 pro kg), am 5. 0,45 g (= 0,10 pro kg), am 7. 0,63 g (= 0,14 pro kg), am 9. 0,81 g (= 0,18 pro kg), am 11. 0,99 g (= 0,22 pro kg), am 13. 1,17 g (= 0,26 pro kg), am 15. 1,35 g (= 0,30 pro kg), am 17. 1,53 g (= 0,34 pro kg), am 19. 1,71 g (= 0,38 pro kg) und am 21. Versuchstage 1,89 g (= 0,42 pro kg) Phloridzin injiziert.

Obduktion am 23. Versuchstage (Gewicht 3320 g).

Histologischer Befund. Glykogen in folgenden Organen: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Nieren, Nierenbecken, Blase, Eierstock, Gefäße, Myokard, Knorpel, Muskeln, Haut. Die Zunahme des Glykogens tritt immer deutlicher hervor: in den Muskeln, aber vor allem in der Leber, sind bereits beträchtliche Mengen vorhanden. In den auf gewöhnlichem Wege gefärbten Präparaten trifft man ebenfalls nur normale Verhältnisse, mit Ausnahme der Nieren (vorherbeschriebene Alterationen) und der Leber (Zellen stark geschwollen, mit gläsernem Cytoplasma, deutlichem Spongioplasmanetz und gut konserviertem Kern (Taf. X Fig. 2)).

Versuch V. Hund Nr. 7, erwachsen, Gewicht 3850 g, erhielt am 1. Versuchstage 0,08 g (= 0,02 pro kg), am 3. Tage 0,24 g (= 0,06 pro kg), am 5. Tage 0,40 g (= 0,10 pro kg), am 7. Tage 0,56 g (= 0,14 pro kg), am 9. Tage 0,72 g (= 0,18 pro kg), am 11. Tage 0,88 g (= 0,22 pro kg), am 13. Tage 1,00 g (= 0,26 pro kg), am 15. Tage 1,20 g (= 0,30 pro kg), am 17. Tage 1,36 g (= 0,34 pro kg), am 19. Tage 1,52 g (= 0,38 pro kg), am 21. Tage 1,66 g (= 0,42 pro kg), am 23. Tage 1,84 g (= 0,46 pro kg), am 25. Tage 2,00 g (= 0,50 pro kg) und am 27. Tage 2,16 g (= 0,54 pro kg) Phloridzin injiziert.

Obduktion am 29. Versuchstage (Gewicht 3200 g).

Mikroskopischer Befund. Glykogen in: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Nieren, Nierenbecken, Blase, Eierstock, Myokard, Gefäßen, Knorpel, Muskeln, Haut. Die Glykogenmenge ist eine sehr bedeutende, vorzüglich in den Muskeln und den Leberzellen.

In den Nieren befindet sich das Glykogen in den Henle'schen Schleifen und den geraden Kanälchen.

In den auf gewöhnlichem Wege gefärbten Präparaten sind nur in den Nieren und der Leber Veränderungen anzutreffen. In den Nieren bemerkt man die bereits in den vorhergehenden Fällen existierenden Alterationen, nämlich hyalines, glasiges Aussehen des Epithels der Henle'schen Schleifen und einzelner Abschnitte der geraden Kanälchen. In der Leber findet man

vergrößerte Zellen mit nicht körnigem Protoplasma und gut konserviertem Kern; dabei besitzt der Zellkörper scharf begrenzte Konturen und ist wie von einem Netzwerk in viele kleine, glänzende, hyaline Felder geteilt.

Meine bisherigen histologischen Resultate zusammenfassend, komme ich zu folgenden Schlußfolgerungen: 1. Trotz der intensiven Glykosurie nimmt der Glykogengehalt an seinen gewohnten Lagerstätten weder ab, noch verschwindet er; im Gegenteil, er nimmt zu, wenn man den Versuchshunden immer größere Phloridzindosen injiziert. 2. Die Phloridzininjektionen bedingen das Auftreten von Glykogen in den HENLE'schen Schleifen und den geraden Kanälchen. 3. In den Versuchstieren erleidet die Struktur der Leber und der Nieren bedeutende Veränderungen.

Die Nieren präsentieren häufig gleich von Anfang an einen vergrößerten, mit amorphem Detritus gefüllten Glomeruluskapselraum, in welchem ausgewanderte Leukocyten und abgestoßene Elemente des Kapselepithels vorzufinden sind. Die Zellen der gewundenen Kanälchen haben häufig ein körniges trübes Protoplasma, einen unregelmäßigen fetzigen freien Rand, einen schlecht gefärbten oder gar keinen Kern. In den HENLE'schen Schleifen, zuweilen auch in den geraden Kanälchen, stößt man auf Glykogen. Wenn man darauf das Epithel mit den gewöhnlichen Färbmethoden untersucht, sieht man einen gut erhaltenen Kern inmitten eines hellen, glasartigen Protoplasmas, welches den Zellkörper teilweise oder ganz ausfüllt, jenachdem die gewöhnlichen cytoplasmatischen Granulationen der Nierenepithelien vorhanden oder verschwunden sind.

Was die Leber anbetrifft, so liefern die ersten beiden Fälle nichts Auffälliges; aber schon vom dritten Fall an treten Veränderungen der Leberzellen hervor, die in den weiteren Fällen immer deutlicher werden, d. h. die Zellen nehmen sehr scharfe Konturen und größere Dimensionen an, so daß manchmal die intralobulär vorhandenen Räume gar nicht zum Vorschein kommen; der Kern ist eher etwas kleiner aber sonst ganz normal gebaut. Im Innern jeder einzelnen Zelle bemerkt man ein nach allen Richtungen hin sich ausbreitendes Netzwerk (Taf. X Fig. 2), in dessen Maschen in den mit gewöhnlichen Methoden gefärbten Präparaten eine homogene, glasartige, glänzende Substanz, in den mit Jodgummi behandelten Präparaten eine außerordentlich große Menge Glykogen (Fig. 1) nachzuweisen ist.

Die Literatur über die Wirkung des Phloridzins auf den tierischen Organismus enthält noch sehr mangelhafte Beobachtungen über die dabei vorkommenden Gewebsalterationen: man kann behaupten, daß die betreffenden Untersuchungen sich noch im Initialstadium befinden.

COOLEN untersuchte die Nieren von Phloridzintieren, ohne besondere Veränderungen vorzufinden; KOSSA berichtet das nämliche von Hunden;

bei Kaninchen jedoch und bei Meerschweinchen beobachtete er trübe Schwellung des Kanälchenepithels nebst Hyperplasie des interstitiellen Bindegewebes. Rosenfeld (163—164) fand bei Phloridzinvergiftungen fettige Entartung der Leber und der Nieren. Trambusti und Nesti verabreichten Hunden und Kaninchen per os täglich steigernde Phloridzindosen (1—50 cg pro kg Körpergewicht) und hielten sie dabei bei einer gemischten Diät. Nach 3—5—10—15 Tagen wurden die Tiere getötet, worauf Gehirn, Oblongata, Rückenmark, Lungen, Herz, die großen Gefäße, Pankreas, Milz, Darm, Magen, Leber und Nieren an histologischen Präparaten untersucht wurden. Der interessantere Teil der mikroskopischen Untersuchungen besteht in der Konstatierung von Glykogen in denjenigen Organen, die normalerweise welches enthalten, und in der Beibehaltung der normalen Struktur sämtlicher Organe, mit Ausnahme der Nieren und der Leber. In den Nieren war das Glykogen bei Behandlung der Präparate mittels Jodgummi in den Gefäßwänden und den Glomerulusschlingen nachzuweisen; nebenbei waren schwere Alterationen im Epithel der gewundenen Kanälchen (Koagulationsnekrose) vorzufinden. In der Leber fand sich, wie gesagt, ebenfalls Glykogen; dabei hatten die Zellen ein körniges Cytoplasma und normalen Kern; in einem Fall mit außerordentlich viel Glykogen ergaben die mit Hämatoxylin und Eosin gefärbten Schnitte geschwollene Zellen mit scharfen Konturen und ungekörntem Protoplasma, in welchem ein dünnes, eine glasartig glänzende Substanz enthaltendes Netzwerk nachzuweisen war.

Wenn man meine Resultate mit denjenigen von Trambusti und Nesti vergleicht, so ersieht man, wie wir über die Nieren- und Leberzellenveränderungen derselben Meinung sind, besonders die Beschreibung der glykogenreichen Leber stimmt mit derjenigen der Hunde Nr. 3, 4 und 5 meiner zweiten Versuchsreihe vollständig überein.

Was aber die Erklärung der eben geschilderten Vorgänge anbelangt, so kann ich Trambusti und Nesti nicht beipflichten. Beide Autoren vergleichen die Hyperglykogenese in der Leber ihres Hundes mit derjenigen einer embryonalen Leber, und sie meinen dies tun zu dürfen, da es sich in ihrem Fall um ein noch junges Tier handelte. Mit der embryonalen Hyperglykogenese hat es ja seine Richtigkeit, aber bei bereits geborenen Tieren hat die Leberzelle doch eine andere Struktur als im Embryo, selbst wenn es sich um noch ganz junge Wesen handelt. Dabei muß ich hervorheben, daß der in Betracht kommende spezielle Zellenbau von mir bei erwachsenen, nicht mehr jungen Hunden konstatiert wurde. Von den fünf Hunden meiner zweiten Versuchsreihe wiesen die ersten beiden keine Leberzellenalteration auf, wohl aber die anderen drei, die ich nach Behandlung mit steigenden Phloridzindosen nach resp. 17, 23 und 27 Tagen tötete. Wenn man der Arbeit von Trambusti und Nesti entnehmen könnte, daß die bereits alterierte Leber dem letzten, 15 Tage lang ihren Experimenten unterworfenen Hunde angehörte, so

wäre nicht zu zweifeln, daß auch bei ihren Versuchstieren sich die nämlichen Leberzellenveränderungen einzustellen begannen, die ich erst von meinem dritten Hund (der zweiten Versuchsreihe) ab, den ich am 17. Tag tötete, aufzufinden begann.

Daß ich mit größerer Leichtigkeit auf die in Rede stehenden Alterationen stieß, ist hauptsächlich drei Ursachen zuzuschreiben: der längeren Versuchsdauer, den größeren Phloridzindosen und der subkutanen Verabreichung des Phloridzins. Trambusti und Nesti hielten ihre Hunde höchstens 15 Tage am Leben, verabreichten dabei nicht mehr als $^1/_2$ g Phloridzin pro kg Körpergewicht und zwar per os. Es unterliegt folglich keinem Zweifel, daß die Strukturveränderungen der Leberzellen bei phloridzinvergifteten Tieren an den Bau der embryonalen, hervorragend glykogenetisch tätigen Leberzellen erinnern, dabei aber bei erwachsenen Tieren vorkommen und zwar beständig, wenn man stärkere Dosen Phloridzin längere Zeit anwendet: das Phloridzin ist folglich die Ursache der gesteigerten Glykogenese und der gleichzeitigen Zellstrukturveränderungen.

Viel Interessantes bietet das Studium der Pathogenese der Phloridzinglykosurie: es behandelt ja eine sehr strittige Frage, und es dürfte daher nicht unzweckmäßig sein, die anderweitigen Meinungen mit meinen Ergebnissen zu vergleichen.

Nach Paderi (166) wirkt das Phloridzin weder auf das Pankreas noch auf die Nieren, sondern auf das Zentralnervensystem, woselbst es einen Reiz auf das glykogenische Zentrum ausübt und so zu einer Überproduktion von Glykogen und Glykose führt. Diese Hypothese baut sich auf sehr unsichere Tatsachen auf, da die Existenz eines glykogenischen Zentrums und die Wirkung des Phloridzins auf dieses Zentrum noch nicht unumstößlich nachgewiesen sind.

Nach von Noorden (167) wirkt das Phloridzin vor allem auf die Nieren, so daß dem alterierten Nierenepithel das normale Vermögen, den zirkulierenden Zucker zurückzuhalten, abgeht. Es entsteht darauf eine Verminderung des Blutzuckers, dem aber aus den physiologischen Glykogenspeichern im Organismus abgeholfen wird. Sind auch diese verbraucht, dann verwandelt sich das Eiweiß der Gewebe und der Nahrung in Glykogen. Auch diese Theorie steht nicht auf sicheren Füßen, da einerseits das Verschwinden des Glykogens aus den Geweben durch die Forschungen von v. Mering, von Trambusti und Nesti und von mir widerlegt ist, andrerseits der gesteigerte Verbrauch von Eiweiß zur Produktion neuen Glykogens noch niemals nachgewiesen wurde; im Gegenteil fand Ouchinsky im Urin von Tieren mit Phloridzinglykosurie eine Verminderung der Harnstoff- und Stickstoffausscheidung.

Viel eher muß man der Meinung derjenigen Forscher Beachtung schenken, welche, wie v. Mering, Minkowsky, Strümpell (168—169), Schupfer (170—171), Levene (172), Barlow (173), bei der Entstehung

der Phloridzinglykosurie den Hauptwert auf die Nieren legen. Am beachtenswertesten sind in dieser Hinsicht die Untersuchungen von LEVENE und von ZUNTZ.

LEVENE beobachtete nach Verabreichung von Phloridzin einen vermehrten Zuckerprozentsatz in der Nierenvene der Nierenarterie gegenüber; er fand auch, daß im Nierenextrakt eines mit Phloridzin behandelten Hundes mehr Zucker nachzuweisen ist, als beim normalen Tier.

ZUNTZ injizierte das Phloridzin unmittelbar in eine der beiden Arteriae renales und sammelte dann den Urin aus jedem einzelnen der beiden Ureteren: er fand dabei, daß die Niere der phloridzinierten Seite sofort einen zuckerhaltigen Urin von sich gab, während im Urin der anderen Niere keine Spur von Zucker enthalten war.

Alle diese Ergebnisse haben den Beweis des Niereneinflusses bei der Phloridzinglykosurie erbracht; um aber ihr Zustandekommen zu erklären, gibt es bereits zwei Theorieen, die Eliminations- und die Elaborationstheorie.

Die Eliminationstheorie nimmt an, daß das Phloridzin in gespaltenem Zustande, als Phloretin und Phlorose, in die Nieren gelange; letztere wird mit dem Urin ausgeschieden, ersteres dagegen wieder in Umlauf gebracht, wobei es sich mit dem Blutzucker verbindet, um von Neuem Phloridzin zu bilden. Diese, von MINKOWSKY aufgestellte Theorie stößt auf schwerwiegenden Widerspruch: vor allem findet man im Urin recht häufig nicht gespaltenes Phloridzin, und zweitens ist es noch niemandem gelungen, nach Verabreichung von Phloretin im Urin Phloridzin nachzuweisen.

Die Elaborationstheorie behauptet, daß die Entstehung des Zuckers der Aktivität des Nierenepithels zuzuschreiben ist. Diese Theorie wird bestätigt durch die Untersuchungen von LEVENE, welcher fand, daß die Glykämie im venösen Nierenblut bedeutender ist als im arteriellen, und durch das Vorhandensein von Glykogen in den Nierenepithelien, welches als Glykose in den Blutkreislauf übergehen kann. Die Elaborationstheorie genügt aber nicht, um uns zu erklären, auf welche Weise einzig und allein die Aktivität der Nierenepithelien es fertig bringen kann, aus 1 g injiziertem Phloridzin bis zu 100 g Zucker im Urin hervorzubringen. In letzter Zeit hat sie noch weiter an Wert verloren, als man nachweisen konnte, daß nach sehr eingreifenden Nierenalterationen nicht nur der Harnzucker nicht verschwindet, sondern im Gegenteil erhebliche Hyperglykämie und Glykosurie entstehen.

Die bisher herangezogenen Erklärungen der Phloridzinglykosurie sind unvollkommene zu nennen, da keine sich an sämtliche durch die Phloridzineinwirkung hervorgerufenen Erscheinungen hält. Sämtliche Erscheinungen gipfeln in der Glykosurie, über die kein Zweifel mehr herrscht, und in der gesteigerten glykogenetischen Tätigkeit der Gewebe,

welch letztere auf histologisch-mikrochemischem Wege nachgewiesen wurde.

Das Phloridzin erweckt, wie andere ähnliche Substanzen, eine sichtbare Verstärkung der glykogenetischen Tätigkeit: dazu trägt, außer den normalerweise dazu bestimmten Organen, auch noch das Nierenepithel bei. Letzteres wurde von Levene bewiesen, welcher fand, daß die Nieren Glykose verarbeiten und sie mittels der Nierenvenen in den Blutkreislauf bringen. Man darf sich über die Wirkung des Phloridzins auf das Nierenepithel nicht besonders wundern, da es sich gar nicht einmal um eine spezifische Wirkung handelt (obwohl gerade das Nierenepithel ihr gegenüber ganz besonders empfindlich ist): Levene, Cornevin, Pappenheim (176), Delamare fanden, daß das Phloridzin auch die Milchdrüsentätigkeit beeinflußt, sodaß auch auf diesem Gebiete eine größere Zuckerproduktion nach Phloridzineinspritzungen zustande kommt.

Alle bisher erwähnten und erwogenen Tatsachen zusammenfassend, kommt man zu dem Schluß, daß das Phloridzin den verschiedenen Organen eine gesteigerte glykogenetische Tätigkeit abverlangt; an dieser Tätigkeit nimmt auch das Nierenepithel teil, wodurch ein Übergang von Glykose in das Blut der Nierenvenen stattfindet; diese Glykose gelangt wie diejenige, die aus anderen Organen herstammt, auf dem Weg der Nierenarterien wieder in die Nieren und wird daselbst mit dem Urin ausgeschieden. Im Blut der Arteria renalis und der anderen Arteriengebiete kann keine Hyperglykämie entstehen, wenn die Nieren durch Entfernung des von der gesteigerten Glykogenproduktion herrührenden Zuckerüberschusses dem Körper zu seinem glykämischen Gleichgewicht verhelfen.

Dritte Versuchsreihe. Pankreasexstirpation.

Hunde Nr. 8, 9, 10, 11. Daß das Pankreas bei der Entstehung des Diabetes mellitus eine Rolle spielt, vermutete man zuerst, als man das gleichzeitige Vorhandensein von Zuckerharnruhr und krankhaften Zuständen der Bauchspeicheldrüse bemerkte. Cowley veröffentlichte 1788 eigene Beobachtungen an einer Diabetikerleiche, woselbst er im Ductus Wirsungianus und in dessen Verästelungen zahlreiche Steine vorfand. Chopart und v. Recklinghausen berichteten später über ähnliche Fälle. Baumes dagegen beschreibt das Ergebnis mehrerer Diabetikerobduktionen, wobei er auf hochgradige Atrophie des Pankreas stieß. Auch Lancereaux (177), Frerichs, Ferraro (178), Sandbuy, Lemoine und Lannois (179), Hansemann (180), Fischer (181), Guttmann (182) fanden nicht selten bei Diabetes eine ausgesprochene Sklerose des

Pankreas mit mehr oder weniger ausgedehnter Proliferation des inter- und intraacinösen Bindegewebes.

Neuere Beobachtungen, besonders über histologische Veränderungen im Bereich der LANGERHANS'schen Inseln, verdanken wir OPIE (183—186), HERZOG (187), WEICHSELBAUM und STANGEL (188), WRIGHT und JOSLIN, die alle einen reichen Beitrag zum Studium der Pathogenese der Pankreasdiabetes geliefert haben. Außerdem ist durch experimentelle Arbeiten die wichtige Rolle bewiesen worden, die dem Pankreas im Kohlehydratstoffwechsel zukommt.

Versuche, das Pankreas total zu entfernen, sind bereits älteren Datums: BRUNNER ist der Reihenfolge nach der erste; er wollte, wie BERNARD berichtet, auf diesem Wege eine kompensatorische Hypertrophie der nach ihm benannten Duodenaldrüsen hervorrufen, es gelang ihm aber nicht, eine wirklich totale Exstirpation zu erreichen. Späterhin versuchte Cl. BERNARD, dem ebenfalls die Totalexstirpation nicht gelang, das Pankreas in situ mittels Talginjektionen zu zerstören; SCHIFF benutzte zu demselben Zweck Injektionen flüssigen Paraffins: beide erlangten aber keine nennenswerten Resultate.

BERARD und COLIN operierten fünf junge Jagdhunde; nach ihrer Aussage gelang ihnen an einem die totale Entfernung des Pankreas; man dürfte jedoch über diesen Erfolg nicht ganz ohne Zweifel verbleiben, da der besagte Hund nach der Pankreasexstirpation volle sechs Monate am Leben blieb.

SENN operierte drei junge Hunde und drei Katzen: sämtliche Tiere erlagen dem Eingriff innerhalb 2 Stunden bis 9 Tage und zwar infolge von Shock, Verblutung, Peritonitis und Duodenumgangrän.

MARTINOTTI führte 1888 eine ganze Reihe experimenteller Versuche über die komplete Ablation des Pankreas aus; er operierte an sechs Hunden und zehn Katzen, und die Autopsieen ergaben, daß die vollständige Exstirpation in einigen Fällen tatsächlich gelungen war. MARTINOTTI kam zu folgenden Hauptschlüssen: daß die vollständige Pankreasexstirpation bei Hunden weder allgemeine Störungen noch im besonderen Verdauungsstörungen hervorruft; zweitens, daß bei richtig ausgeführter Totalexstirpation der Tod Verwachsungen und Torsionen der im Operationsfeld befindlichen Darmschlingen zuzuschreiben ist.

Die bisher erwähnten Forschungen brachten noch keinen experimentellen Beweis für den Zusammenhang zwischen Pankreasfunktionen und Diabetes.

Ein Jahr nach MARTINOTTI, also im Jahre 1889, veröffentlichten fast gleichzeitig DE DOMINICIS (191—195) in Italien und v. MERING und MINKOWSKY in Deutschland die Resultate ihrer Arbeiten, woraus zu ersehen ist, daß, wenn man beim Hunde die totale Pankreasexstirpation ausführt, ohne kollaterale Läsionen hervorzurufen, sich regelmäßig ein schwerer Diabetes, mit sämtlichen charakteristischen Symptomen des

menschlichen Diabetes, einstellt: u. A. zuerst die Glykosurie, welche meistens 4—24 Stunden nach der Operation auftritt und im Laufe weiterer 24—48 Stunden so zunimmt, daß ein Maximum von 8—10 % Zucker erreicht wird. Wird die Zufuhr von Nahrung eingestellt, so kommt niemals, selbst nicht nach einer Woche konsequenten Hungerns, ein vollständiges Schwinden des Harnzuckers zustande. Zugleich mit Zucker treten im Urin Aceton, Acetessigsäure, Oxybutylsäure auf; auch der Zuckergehalt des Blut erfährt eine Steigerung.

Die Versuche von DE DOMINICIS und von v. MERING und MINKOWSKY wurden wiederholt von LEPINE (197—200), DEFRESNE, RÉMOND (201), HÉDON (202—210), DE RENZI und REALE (211), GAGLIO (212), BRUSCHINI (213), CAPPARELLI (214—216), BOCCARDI (217), HARLEY (218), SANDMAYER (219—20), SCHABAD (221), WEINTRAUD (222—24), SEELIG (225), VANNI (226), BERGER (227), ALDEHOFF (228), MARCUSE (229), CAVAZZANI (230—31), THIROLOIX (232—34), BUTTO (235), SCHUPFER. Die an den verschiedensten Tieren (Hunden, Katzen, Schweinen, Vögeln, Schildkröten, Fröschen, Fischen) ausgeführten Versuche bestätigten die ersten Ergebnisse, so daß der Zusammenhang zwischen Pankreasablation und Diabetes immer deutlicher zutage trat. Die Operation als solche wurde nach verschiedenen Methoden ausgeführt. MINKOWSKY incidiert die Bauchdecken in der Nähe der Linea alba und isoliert, nach Öffnung der Bauchhöhle, von der Cauda her zuerst den horizontalen Teil des Pankreas, dann den vertikalen Teil mit dem Caput, um zuletzt die ganze Drüse in toto herauszuziehen; die kleineren in das Pankreas eindringenden Blutgefäße werden unterbunden, während die größeren, das Duodenum versorgenden, möglichst respektiert werden. Nach einer zweiten, ebenfalls von MINKOWSKY ausgeführten Methode, exzidiert man in einer ersten Sitzung den horizontalen und eine Portion des aufsteigenden Teiles des Pankreas, läßt darauf die Wunde verheilen, um mittels eines zweiten Eingriffes den Pankreaskopf zu entfernen. HÉDON präpariert, nach seiner Methode, zuerst denjenigen Teil des Pankreas, der sich zwischen Duodenum und Milz befindet, schneidet ihn heraus, unterbindet in toto die restierende wunde Drüsenfläche nebst den Seitenverästelungen der Ausführungskanäle, präpariert darauf den Ductus Wirsungianus, in welchen er flüssiges Paraffin injiziert. Nach 8—14 Tagen führt er einen Schnitt im rechten Hypochondrium aus, durch welchen er die zurückgebliebenen, nunmehr harten und geschrumpften, folglich leichter in Angriff zu nehmenden Pankreasreste entfernt.

CAPPARELLI trennt, mittels Pinzetten oder mit den Fingern die Drüse Acinus für Acinus vom Duodenum los und reißt dann gewaltsam den horizontalen Teil heraus.

Da der experimentelle Diabetes pancreaticus, infolge seiner Analogieen mit dem menschlichen Diabetes, ein großes Interesse bietet, entschloß auch ich mich, dieses Thema zu studieren, mit besonderer Berück-

sichtigung der Verteilung des Glykogens bei Tieren, denen das Pankreas exstirpiert wurde.

Ich operierte zu diesem Zwecke zehn Hunde: bei vieren gelang die Operation, wie es sich sowohl aus den darauffolgenden Symptomen wie auch bei der Obduktion einwandsfrei herausstellte. Meine Operationstechnik ist folgende: An zwei Stellen Unterbindung des Epiploon pancreaticum-lienale (um Blutungen aus den Ästen des Arcus pancreaticus-duodenalis zu verhüten), zwischen welchen ich inzidiere, um gleich darauf die ganze linke Portion des Pankreas rasch zu entfernen; dieser erste Abschnitt der Operation bietet weiter keine Schwierigkeiten, da sich um die Cauda eine Peritonealfalte schmiegt, die ihr auch gewisse Beweglichkeit verleiht. Nun wird das Kopfende in Angriff genommen, indem ich zuerst die in dessen Nähe befindliche Falte ebenfalls an zwei Stellen unterbinde, um die auch hier vorhandenen Verästelungen des Arcus pancreaticus-duodenalis außer Spiel zu setzen; nach Unterbindung der Ausführungsgänge exstirpiere ich den Rest der Drüse vom Caput aus bis an die Stelle, wo sie an dem Duodenum fest adhäriert. So bleibt zuletzt noch ein mittleres Stück zurück, welches man weder mit dem Messer noch mit der Schere herausschneiden kann, ohne gewaltige Blutungen hervorzurufen; unterbindet man die großen Rami pancreatici-duodenales, so entsteht Nekrose eines nicht unerheblichen Teiles des Dünndarmes. Es bleibt nichts weiter übrig, als von diesem mittleren fest adhärierenden Pankreasstück mit großer Geduld ein Läppchen nach dem anderen mittels Pinzette wegzubringen.

Auf diese Weise wird die Exstirpation eine totale, und es verläuft die Operation ohne große Gefahren und Hindernisse.

Die vier in Betracht kommenden Hunde wurden am 6., 14., 20. und 30. Tage nach der Operation getötet. Der letzte wurde getötet während er bereits ein komatöses Stadium erreicht hatte.

Die nach der Operation eintretenden Störungen waren stets die charakteristischen einer Pankreasektomie, nämlich Polyphagie, Polydypsie, Polyurie, Glykosurie, Steatorrhoe, rasche und progressive Abmagerung bis zum komatösen Zustand.

Die histologisch-mikroskopische Untersuchung wurde auf dieselbe Weise ausgeführt wie in den früheren Versuchsreihen.

Versuch I. Hund Nr. 8, erwachsen; normales Gewicht 6700 g, kurz vor dem Tode 6100 g. Dauer des Versuches: 6 Tage, vom 8.—13. XII. 1902.

Histologischer Befund. Glykogen (Jodgummibehandlung) vorhanden in folgenden Organen: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Nieren, Nierenbecken, Blase, Hoden, Myokard, Blutgefäßen, Knorpel, Muskeln, Haut. In der Leber und in den Muskeln ist die Glykogenreaktion schwächer als normal.

Die mit den üblichen Methoden gefärbten Präparate bieten nur fol-

gendes: die Nierenglomeruli sind mehrfach erweitert und enthalten einen körnigen Detritus; das Epithel der gewundenen Kanälchen ist trüb geschwollen, diffus gefärbt, mit nicht sehr deutlichen Kernen. Die Leberzellen haben normale Größe, körniges Cytoplasma, gutgefärbten normalen Kern.

Versuch II. Hund Nr. 9, erwachsen; normales Gewicht 7670 g, kurz vor dem Tode 6500 g. Dauer des Versuches: 14 Tage, vom 10.—24. XII. 1902.

Histologischer Befund. Glykogen vorhanden in folgenden Organen: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Nieren, Nierenbecken, Blase, Eierstock, Myokard, Blutgefäßen, Knorpel, Muskeln, Haut. Die Jodglykogenreaktion ist nicht so deutlich wie in normalen Verhältnissen, besonders in der Leber, in den Muskeln, im Darm und im Magen. Das Harnkanälchenepithel weist in den HENLE'schen Schleifen vereinzelte mahagonirot gefärbte Zellen auf.

An den gewöhnlich gefärbten Präparaten beobachtet man bei den Nieren die im vorhergehenden Fall beschriebenen Veränderungen, dazu in den HENLE'schen Schleifen geschwollene Zellen mit scharfen Konturen, hyalinem, wenig körnigem Cytoplasma, in welchem ein dünnes, weitmaschiges Netzwerk nachzuweisen ist. Die Leberzellen sind verkleinert, dunkel, körnig, mit großem, rundem Kern, in welchem Chromatinnetz und Nukleolus sehr deutlich hervortreten.

Versuch III. Hund Nr. 10, erwachsen; normales Gewicht 9300 g, kurz vor dem Tode 7500 g. Dauer des Versuches: 20 Tage, vom 11.—31. XII. 1902.

Histologischer Befund. Glykogen vorhanden in folgenden Organen: Leber, Nieren, Nierenbecken, Blase, Hoden, Blutgefäßen, Muskeln, Haut; es fehlt in der Luftröhre, den Bronchien, dem Darme, dem Magen und dem Myokard. In der Leber sind viele Zellen absolut glykogenfrei; andere, besonders in der Nähe der Pfortaderverästelungen, enthalten nur geringe Mengen Glykogen. In den Nieren sind reiche Glykogenablagerungen im Epithel der HENLE'schen Schleifen und der geraden Harnkanälchen (Taf. X Fig. 5).

In den mit den gewöhnlichen Methoden gefärbten Präparaten beobachtet man in den Nieren die in den vorhergehenden Fällen beschriebenen Veränderungen, dazu ein netzartiges, hyalines Aussehen des Epithels der HENLE'schen Schleifen und zum Teil auch der geraden Kanälchen (Fig. 6). In der Leber sind die Elemente klein, dunkel, körnig, mit normalem Kern.

Versuch IV. Hund Nr. 11, erwachsen; normales Gewicht 10500 g, kurz vor dem Tode 6100 g. Dauer des Versuches: 30 Tage, vom 3. XI. bis 2. XII. 1902.

Histologischer Befund. Glykogen in dem Nierenbecken, der Blase, den Knorpeln und der Haut; aus allen anderen Organen ist das Glykogen definitiv verschwunden.

In den auf gewöhnliche Art gefärbten Präparaten entdeckt man Alterationen in den Nieren, der Leber, den Muskeln.

Nieren: die Glomerulusschlingen sind erweitert; das Epithel der gewundenen Kanälchen ist geschwollen, körnig, an mehreren Stellen in Desquamation begriffen und kernlos.

Leber: Stark verkleinerte Zellen mit dunklem, dicht körnigem Protoplasma, welches sich um einen runden, gut gefärbten, normalen Kern lagert (Fig. 4);

in einzelnen Zellen sind Vakuolen vorhanden, die gelösten Fettkörnchen zuzuschreiben sind; die intralobulären Kapillaren sind sehr weit.

Muskeln: Atrophierte Fasern mit undeutlicher Streifung, infolge der Verdünnung der Fasern kommen die Kerne des Sarkolemmas dichter aneinander zu liegen.

Diese Versuche mit Pankreasexstirpation ergeben also, daß das Glykogen in den operierten Hunden allmählich abnahm, um in einigen Organen ganz zu verschwinden. An ihrem normalen Glykogengehalt verarmen der Reihe nach die Luftröhre, die Bronchien, der Darm, der Magen, die Leber und die Muskeln, zuletzt noch die übrigen Organe, und zwar so schnell, daß in dem 30 Tage nach der Operation am Leben gebliebenen Hunde alles Glykogen verschwunden war bis auf Spuren in den Knorpeln und in einigen geschichteten Epithelien.

Die mikroskopische Untersuchung der auf gewöhnlichem Wege hergestellten und gefärbten Präparate ergab bedeutende Veränderungen in den Muskeln, den Nieren und der Leber. Im vierten Hunde dieser Versuchsreihe existierte ein förmlicher Schwund der kontraktilen Muskelsubstanz: die Streifung war kaum noch sichtbar, wenn nicht ganz verschwunden, die atrophierten Fasern kamen näher aneinander zu liegen, ebenfalls die Kerne, so daß es aussah, als ob letztere an Zahl zugenommen hätten; von Glykogen war nicht die mindeste Spur aufzufinden.

In den Nieren traten bei den vier Hunden die Ebstein'schen und Armanni-Ehrlich'schen Läsionen bald mehr, bald weniger deutlich zutage; im zweiten und dritten Hund trat das hyaline Aussehen im Epithel der Henle'schen Schleifen sehr deutlich hervor, dabei erwies es sich bei Jodgummibehandlung sehr reich an Glykogen. Im vierten Hund jedoch, der im Koma und mit bereits zuckerfreiem Urin starb, war der Glykogenbefund negativ.

Auch in der Leber des vierten Hundes konnte ich kein Glykogen mehr antreffen; dabei waren die Zellen um die Zentralvenen in kleine Gruppen verteilt, und die Zellgruppen von weiten Gefäßräumen voneinander getrennt; die einzelnen Zellen waren kleiner als normal, mit einem dunklen feingranulierten Cytoplasma gefüllt, in dessen Mitte einer oder mehrere abgerundete Kerne waren; auch waren Vakuolen vorhanden, die, wie in den in Osmiumsäurelösungen fixierten Präparaten zu ersehen war, freien Fettkörnchen entsprachen.

Es ist bekannt, daß die an Diabetesleichen konstatierten pathologischen Veränderungen unzählige sind: es gibt kaum ein Organ, das nicht das eine oder andere Mal erkrankt gewesen wäre. Wenn man aber die vielen diesbezüglichen Beschreibungen einer genaueren Kritik unterwirft, so kann man doch sehen, daß viele von den Krankheitsprozessen sich unabhängig vom Diabetes entwickeln oder höchstens von ihm begünstigt, aber nicht unmittelbar hervorgerufen sind. Ein Vergleich mit dem

experimentellen Diabetes pankreaticus belehrt uns, daß die eigentümlichen und echten organischen Alterationen bei Diabetes eigentlich nur in der Leber und in den Nieren zu suchen sind. ARMANNI (236) beschrieb 1873 eine, später nach ihm benannte, bei Diabetes vorkommende Läsion der Nieren: viele Epithelzellen der HENLE'schen Schleifen verlieren ihren protoplasmatischen Charakter und nehmen ein glasiges, hyalines, homogenes Aussehen an. Diese Veränderung trifft man im aufsteigenden und absteigenden Schenkel der HENLE'schen Schleifen, manchmal aber auch in den übrigen Harnkanälchen, und hier und da ist sie fast über die ganze Niere verstreut. EHRLICH fand nach ARMANNI, daß die Jodgummibehandlung von Diabetikernierenpräparaten eine charakteristische mahagonirote Färbung der HENLE'schen Schleifen bewirkt. EBSTEIN (237) lieferte eine eingehende Beschreibung einer Alteration des Epithels der gewundenen Kanälchen, die seinen Namen führt, obwohl sie bereits von ARMANNI erkannt war: die Zellen dieses Epithels sind zuerst geschwollen und körnig, darauf wird das Protoplasma homogen und gleichmäßig diffus färbbar, während der Kern seine Affinität zu den gewöhnlichen Färbungsverfahren verliert oder ganz verschwindet; zuletzt geht eine Desquamation der am stärksten beschädigten Zellen vor sich, und es kommt so ein Detritus zustande, der das Lumen der Kanälchen füllt.

FICHTNER (238) beschrieb insbesondere die fettige Entartung des Epithels der gewundenen Kanälchen, die als Charakteristikum aufweist, daß die Fettröpfchen sehr häufig eine einzige Reihe bilden, die dann fast immer an der Basis der Zellen liegt.

Das weitere Studium des menschlichen und des künstlichen (Pankreas-) Diabetes hat die ARMANNI-EHRLICH'schen und die EBSTEIN'schen Befunde nur immer wieder bestätigt (FERRARO, MARTHEN, ERNST, BOCCARDI, FISCHER). Die FICHTNER'schen Fettröpfchen sind auch von BENECKE und HANSEMANN (239), von FISCHER und von FOÀ (240) gesehen worden.

Was die Leber anbetrifft, so stimmen die Beschreibungen von EHRLICH, FERRERO, BOCCARDO, FISCHER überein; die Leberzellen sind atrophiert, daher kleiner, mit intensiv körnigem Cytoplasma und gesundem Kern, und durch erweiterte Kapillaren voneinander getrennt. FISCHER bemerkte außerdem bei vier Diabetesfällen ein sehr ausgeprägtes Auftreten des v. KUPFFER'schen intralobulären fibrillären Reticulums, welches unter normalen Verhältnissen bei Tieren sehr deutlich, beim Menschen aber weniger sichtbar ist.

Die oben beschriebenen Alterationen habe ich selber bestätigen können, wie bei den histologischen Befunden jedes einzelnen Versuches zu ersehen ist.

Ein größeres Interesse bietet das Studium der Variationen in der Verteilung des Glykogens. MINKOWSKY beobachtete an einem des Pankreas beraubten Hunde, daß nach 8 Tagen in der Leber nur noch Spuren, in den Muskeln dagegen nicht unerhebliche Mengen Glykogen

nachzuweisen waren; in einem anderen diabetischen Hunde war aber nach 4 Wochen auch das Muskelglykogen verschwunden. Kausch wiederholte die nämlichen Beobachtungen an Enten, auch Boccardi konstatierte bei Hunden bedeutende Herabsetzung des Glykogens in der Leber nach der Pankreasexstirpation. Ähnliches sahen Abeles, Külz und Ehrlich beim menschlichen Diabetes.

Meine Untersuchungen an Hunden, denen ich das Pankreas exstirpiert hatte, stellen in sämtlichen Fällen fest, daß das Glykogen aus seinen gewöhnlichen Reservoirs nach und nach zum Schwinden kommt, und zwar zu allererst aus der Leber, dann aus den Muskeln, noch später aus der Luftröhre, den Bronchien, dem Magen, dem Darm und den Hoden, während die Knorpel und das geschichtete Epithel immer noch Spuren davon zurückbehalten. Diese nicht uninteressanten Tatsachen könnten einen Beitrag zu der noch sehr umstrittenen Frage der Pathogenese des Pankreasdiabetes liefern. Ich gebe vorher nur kurz die Meinungen anderer Forscher auf diesem Gebiet an.

De Dominicis schreibt den Pankreasdiabetes einer vom Darm ausgehenden Autointoxikation zu, in welchem, infolge des Ausbleibens der normalen Einwirkung des Pankreassaftes, abnorme Substanzen zur Resorption gelangen. Diese Theorie wird von den Behauptungen Gaglio's und Sansoni's (daß nämlich die Diabetes erregende toxische Substanz durch die lymphatischen Wege des Darms eindringe) unterstützt, hat aber keinen Halt, da Pawlow und seine Schüler bei Tieren mit permanenter Pankreasfistel, wobei jede Einwirkung des Pankreassaftes auf den Darminhalt ausgeschlossen ist, nie Glykosurie haben entstehen sehen. Ebenso tritt keine Glykosurie auf, wenn man die Ausführungskanäle des Pankreas unterbindet (Bernard, Arnozan und Vaillard, Lemberg, Schultze, Ssobolew, Tiberti, de Nigris und Zevi vom pathologischen Institut in Rom). Ebensowenig hält sich die von v. Mering und Minkowsky aufgestellte Hypothese, daß sich beständig im Körper eine diabeteserregende toxische Substanz bilde, auf welche das Pankreas neutralisierend einwirke; sei das Pankreas zerstört, dann häufe sich diese Substanz an, bis sie zur Autointoxikation führe. Um zu beweisen, daß diese Annahme nicht richtig ist, erinnere ich, daß später v. Mering und Minkowsky, und nach ihnen Hédon, in die Venen je eines gesunden und eines des Pankreas beraubten Hundes das Blut eines dritten an Diabetes erkrankten Hundes infundierten; der Erfolg war, daß weder beim ersten Hund Glykosurie auftrat, noch beim zweiten die bereits bestehende Glykosurie sich verschlimmerte.

Capparelli, welcher mit als erster das Vorhandensein einer inneren Pankreassekretion behauptete, ist der Meinung, daß der Pankreasdiabetes die Folge der aufgehobenen inneren und äußeren Sekretion sei, welche beide, unter normalen Verhältnissen, auf den Speichel einwirken, indem sie seine diastasische Einwirkung aufheben. Capparelli drückt sich

wörtlich folgendermaßen aus: „Meine Versuche haben mich überzeugt, daß die bei Tieren ohne Pankreas auftretenden Erscheinungen, ausschließlich einer regeren Resorption des Speichels zuzuschreiben sind; nach Entfernung des Pankreas gelangt, vermutlich auf dem Wege des kleinen hepato-duodenalen Kreislaufes, eine verhältnismäßig große Menge unveränderten Speichels in den Organismus, während bei vorhandenem und gesundem Pankreas der in das Duodenum gelangende Speichel der Einwirkung des Pankreassaftes unterliegt, aber das diastasische Ferment der schon vorher resorbierten minimalen Speichelquantitäten von einer Substanz unschädlich gemacht wird, die vom Pankreasgewebe direkt in das Blut übergeht.“ CAPPARELLI nimmt also an, daß der Übergang des unveränderten Speichels in den Blutkreislauf das Glykogen der Gewebe in Glykose verwandle, wodurch die Glykosurie zustande kommt. Er baut seine Theorie auf die Tatsache auf, daß nach endovenöser Injektion größere Speichelmengen eine leichte Glykosurie auftritt. Nun ist aber zu bemerken, daß diese Glykosurie wirklich eine so unerhebliche ist, daß man sie mit der nach Exstirpation des Pankreas auftretenden kaum in Vergleich ziehen kann.

Die CAPPARELLI'sche Theorie kann aber auch weiter, sowohl in den Annahmen als in den Schlußfolgerungen beanstandet werden. So wird z. B. angenommen, daß normalerweise erhebliche Speichelmengen in den Darm fließen; daß der Speichel in den oberen Verdauungswegen keine Veränderungen erleidet; daß die äußere Pankreassekretion, unter anderen Aufgaben, diejenige habe, das saccharifizierende Vermögen des Speichels umzuändern; daß unter normalen Verhältnissen ein Teil des Speichels durch das Darmepithel unverändert in den Blutkreislauf gelange, wo es mit den Produkten der inneren Pankreassekretion in Berührung kommt, die ebenfalls das saccharifizierende Vermögen umändern; daß beim Ausfall des saccharifizierenden Vermögens der Pankreassekretionen der resorbierte Speichel unverändert in die Organe gelange, daselbst das ihm begegnende Glykogen in Glykose verwandle und auf diesem Wege die Glykosurie bedinge.

Alle diese Annahmen können nicht zum Aufbau einer Theorie hinzugezogen werden, da ihre Richtigkeit eines genügenden Beweises noch entbehrt.

Was die Schlußfolgerungen anbelangt, die CAPPARELLI aus seinen Studien zieht, um die Pathogenese der Pankreasglykosurie zu erklären, indem er letztere der aufgehobenen äußeren und inneren Sekretion des Pankreas zuschreibt, so sind sie von den Ergebnissen anderer Forscher weder bekräftigt noch unterstützt. Vor allem ist es klar, daß die äußere Pankreassekretion nicht dazu beiträgt, die Glykosurie zu verhindern, da, wie bereits bemerkt wurde, weder bei Unterbindung der Ausführungskanäle, noch bei permanenter Pankreasfistel Glykosurie auftritt. Ebenso kann man beweisen, daß die innere Pankreassekretion

bei der Diabetesfrage keine Rolle spielt. Minkowsky exstirpierte verschiedenen Tieren die Speicheldrüsen, darauf hätte eigentlich, nach Capparelli, kein Zucker im Urin auftreten müssen; es war aber doch welcher vorhanden, und zwar in jenen minimalen Quantitäten, die immer nach langen, schweren, mit unvermeidlichen Verletzungen von Nervenstämmen einhergehenden operativen Eingriffen im Urin erscheinen. Bei den ihrer Speicheldrüsen beraubten Tieren führte Minkowsky später die Pankreasexstirpation aus; es entstand darauf keine leichtere Glykosurie, sondern eine ebenso schwere als nach einer gewöhnlichen Exstirpation des Pankreas. Wollte man die pankreatische Glykosurie der unterdrückten Funktion des Pankreas einerseits, der Resorption des Speichels im Darm andrerseits zuschreiben, so müßten die Pankreasexstirpation sehr verschiedene Folgen mit sich führen, je nachdem man die Operation an Tieren mit oder ohne Speicheldrüsen ausführt.

Die Gebrüder Cavazzani haben eine eigene Theorie geschaffen, nach welcher der experimentelle pankreatische Diabetes den Nerven- und Ganglienschädigungen zuzuschreiben wäre, die während der Operation zustande kommen. Exstirpiert man aber das Pankreas und verpflanzt es dann unter die Haut, so wird nie Diabetes entstehen, woraus man ersieht, daß man die Schädigungen des operativen Eingriffes nicht ernstlich in Betracht ziehen kann.

Ich glaube, daß wir nun so weit sind, annehmen zu können, daß der experimentelle pankreatische Diabetes mit der Unterdrückung der äußeren Sekretion des Pankreas nichts zu tun hat. Unsere Gedanken führen uns aber dahin, uns mit der vermutlichen sog. inneren Sekretion zu beschäftigen. Die Vermutung trat auf, als man bemerkte, daß die Bauchspeicheldrüse sich in ihren Beziehungen zum Diabetes wie die übrigen Organe mit innerer Sekretion verhält. Es genügt nämlich, daß ein kleiner Bruchteil der Drüse zurückbleibt, um das Auftreten der Glykosurie zu vereiteln. Wir wissen bereits, daß es genügt, kleine Stückchen anderer Organe im Körper zurückzulassen, oder sie auch anderswo zu implantieren, um die pathologischen Erscheinungen zu verhindern, die ein totaler Funktionsausfall des betreffenden Organes ausnahmslos hervorruft. Daß die innere Sekretion auch im Pankreas vorhanden ist, haben als erste Lepine, Hédon, Capparelli und Gley nachgewiesen; sie ist besonders in die Zellanhäufungen ohne Ausführungskanal verlegt worden, die über die ganze Drüse verstreut sind und Langerhans'sche Inseln benannt werden. Bei Diabetes sind diese Langerhans'schen Inseln vielfach verändert gefunden worden, d. h. es wurde eine Atrophie der spezifischen Elemente nebst interzellulärer Bindegewebswucherung konstatiert. Außerdem hat Ssobolew (261) bei Kaninchen nachgewiesen, daß nach Unterbindung der Ausführungsgänge eine vollständige Atrophie der den Pankreassaft sezernierenden Acini zustande kommt, während

den LANGERHANS'schen Inseln kaum eine Veränderung anzusehen war; bei diesen Kaninchen war nie Glykosurie aufgetreten.

Nachdem fast alle Pathologen und Physiologen das Vorhandensein einer inneren pankreatischen, den Stoffwechsel der Kohlehydrate regulierenden Sekretion anerkannt haben, sind zur Deutung des betreffenden Mechanismus hauptsächlich zwei Hypothesen aufgebaut worden. Die einen glauben, daß das Pankreas eine unmittelbare glykolytische Substanz elaboriere, die anderen, daß es eine Substanz von sich gebe, die einen moderierenden Einfluß auf die glykogenetische Funktion der Leber ausübt. LEPINE (262—268) behauptet, das Pankreas gebe ein glykolytisches Ferment ab, dessen Fehlen nach Exstirpation der Drüse eine Anhäufung von nicht dekomponiertem Zucker, folglich Hyperglykämie und Glykosurie zur Folge habe. LEPINE und BARRAL (249—255) sind sogar der Meinung, aus dem Blute von Diabetikern ein glykolytisches Ferment isoliert zu haben; doch sind geschickte Forscher wie ARTHUS, GAGLIO, SEEGEN, KRAUS, MINKOWSKY, SPITZER nicht von gleichem Erfolge begünstigt gewesen. Die Widersprüche beziehen sich ebenso auf die von LEPINE behauptete Tatsache, daß der Zucker im normalen Blut sofort zerstört wird, wie auf den vermeintlichen Unterschied im glykolytischen Verhalten zwischen normalem und Diabetikerblut. Die Theorie der herabgesetzten Glykolyse ist also durch die Angaben von LEPINE als noch nicht genügend bewiesen anzusehen.

Interessanter sind die Untersuchungen über den Stoffwechsel der Gase bei Diabetikern, woraus man mehrere Angaben zugunsten der Theorie der Glykolyse verwerten kann.

COLASANTI und BONANNI (258) haben gefunden, daß bei Hunden ohne Pankreas eine sehr bedeutende Herabsetzung in der Verausgabung des Kohlenstoffanhydrids stattfindet. Dieser Befund stimmt mit demjenigen von SCHMIDT, LIVIERATO (259), BOECKER, BARTELS, LEO (260—262), HANRIOT, WEINTRAUD und LAVES (263—264), STÜVE, SCHMOLL (265) beim menschlichen Diabetes überein und ist einstimmig dem verminderten Zuckerverbrauch und einer geringeren Intensität der Glykolyse zugeschrieben worden. Zur weiteren Bekräftigung dieser Annahme dienen zwei Beobachtungen, erstens, daß nach Verabreichung von Lävulose, die im Gegensatz zum Traubenzucker von den Diabetikern in Form von Glykogen aufgespeichert und verbrannt werden kann, die Ausfuhr der CO_2 und somit der Atmungsquotient wieder ansteigt (WEINTRAUD, LAVES, STÜVE); zweitens, daß im Pankreas ein Enzym existiert, welches sich wie eine Zymase verhält und Zucker auf sehr aktive Weise in Alkohol und CO_2 spaltet (SIMACEK (265)).

CHAUVEAU und KAUFMANN (267—272) verdanken wir die Theorie über den von der inneren pankreatischen Sekretion auf die hepatische Glykogenese ausgeübten inhibitorischen Einfluß; sie nehmen an, daß die in das Blut übergegangenen Produkte der inneren Pankreassekretion

auf das Zentralnervensystem einwirken, d. h. die exzitatorischen Zentren der Leberglykogenese inhibieren und die inhibitorischen stimulieren.

Eine andere Theorie lehrt, daß das Pankreas seinen Einfluß auf die Leber direkt, d. h. ohne die Vermittlung des Zentralnervensystems, ausübt.

Die Theorie der gesteigerten Glykogenese beim Pankreasdiabetes stimmt weder mit den Angaben von Ehrlich, Abeles, Minkowsky, noch mit den meinigen überein. Ich habe mich überzeugen können, daß nicht nur keine Steigerung der Amylogenese (die ja in jedem Fall der Steigerung der Glykogenese vorangehen müßte) stattfindet, sondern daß in den glykogenetisch aktivsten Organen diese besondere Funktion zum Schwinden kommt. Untersucht man die Leber und die Muskeln eines Hundes 3—4 Wochen nach der Pankreasexstirpation, so ist höchstens spurweise, aber meistens gar keine Glykogen mehr anzutreffen, obwohl die intensive Glykosurie noch weiter besteht; die auf gewöhnliche Art gefärbten mikroskopischen Präparate zeigten mir Elemente, die nicht aussahen, als ob sie amylogenetisch tätig wären, im Gegenteil den Charakter inaktiver (atrophierter) Elemente tragen; die Leberzellen waren kleiner als normal und mit einem feinkörnigen Cytoplasma gefüllt, die Muskelfasern verschmälert.

Unter all den verschiedenen Ansichten und Meinungen sind, glaube ich, die Experimente von Colasanti und Bonanni, von Kausch und von Montuori, diejenigen über die Verteilung des Glykogens bei Hunden nach Exstirpation des Pankreas, sowie die Beobachtungen über die amylogenetische Tätigkeit der Diabetikerorgane nach Lävuloseverabreichung die einzigen Anhaltspunkte, deren wir uns zur genaueren Erörterung der Pathogenese des Diabetes pankreaticus bedienen können.

Die Experimente von Colasanti und Bonanni stimmen mit klinischen Erfahrungen überein; sie beweisen, daß bei Hunden ohne Pankreas die Verbrennung derjenigen Stoffe stark herabgesetzt ist, die hauptsächlich das ausgeführte CO_2 liefern.

Die Experimente von Kausch sind deshalb interessant, weil sie beweisen, daß bei Vögeln nach Entfernung des Pankreas Glykosurie auftritt, obwohl das Zuckerverbrennungsvermögen nicht herabgesetzt wird; es geht daraus hervor, daß wenn die Herabsetzung der Glykolyse mit zu den Ursachen der Hyperglykämie und der Glykosurie nach Pankreasexstirpation zu rechnen ist, sie nicht die einzige ist.

Das Studium über die Verteilung des Glykogens in den Organen von Diabetikern und von Tieren ohne Pankreas liefert den Beweis, daß die Amylogenese stark herabgesetzt, häufig auch ganz verschwunden ist.

Die Ergebnisse der Lävuloseverabreichung an Diabetiker demonstrieren erstens, daß die Diabetikerleber, die normalerweise keine Glykose verarbeitet, wohl imstande ist, die Lävulose sich zu Nutzen zu

ziehen; zweitens, daß die Leberzellen, im Einklang mit dem histologischen Befunde, der keine ausgeprägten Veränderungen der Elemente an den Tag legt, ihre amylogenetische Fähigkeit sämtlichen Kohlehydraten gegenüber nicht eingebüßt haben. In der Tat sind sie linksdrehenden Kohlehydraten gegenüber amylogenetisch vollauf aktiv und fähig Glykogen zu produzieren, aus welchem Glykose zum Verbrauch für den Organismus entsteht. Verabreicht man Lävulose, so hört die Glykosurie auf, und der Atmungsquotient steigt in seinem Werte.

Die oben erwähnten Tatsachen stellen eindeutig die Tatsache fest, daß, wenn auch beim Pankreasdiabetes die Amylogenese herabgesetzt wird, trotzdem Glykosurie auftritt. Dies erklärt sich erstens dadurch, daß Glykogen und Glykose von den Geweben weder zubereitet noch verbrannt werden; zweitens dadurch, daß die mit dem Urin abgehenden Glykosemengen nicht genügen, um die herabgesetzte glykolytische Tätigkeit sämtlicher oder fast sämtlicher Gewebe zu kompensieren. In der Tat gelingt es häufig mittels einer an Kohlehydraten armen oder ganz freien Nahrung die Hyperglykämie und die Glykosurie herabzusetzen oder zum Schwinden zu bringen.

Man kann also den Schluß ziehen, daß die hauptsächlichen Erscheinungen des Pankreasdiabetes eine Herabsetzung der normalen Amylogenese und eine Abschwächung, manchmal auch ein Verschwinden der glykolytischen Eigenschaften der Organe sind.

Will man der Frage über die Pathogenese des pankreatischen Diabetes mehr auf den Grund gehen, so bliebe noch zu erörtern, warum Hyperglykämie existiert, während jede Spur der normalen Amylogenese aus der Leber verschwindet, und warum die Gewebe, in Gegenwart einer über die Norm großen Glykosemenge, letztere fast oder überhaupt nicht verbrauchen. Die bisherigen Kenntnisse gestatten uns weiter nichts als Hypothesen aufzubauen. Die chemische und die histologische Durchforschung der Diabetikerorgane klärt uns nicht darüber auf; wir finden eben nur, daß zuallererst die Leber und zwar ganz und gar, dann aber auch die Muskeln und andere Organe die amylogenetische Tätigkeit fast oder ganz einstellen. Warum geschieht dieses?

In normalen Verhältnissen bildet die Leber Glykose aus Amylodextrin, Erythrodextrin, Achroodextrin, Isomaltose und Maltose; dieses Organ ist folglich nicht nur ein Magazin für Kohlehydrate, sondern auch eine Transformationsstelle: es bekommt von der Pfortader die ganze Masse von Kohlehydraten geliefert und hält sie in Form eines schwer diffusionsfähigen, von den Zellen leicht zurückzuhaltenden Stoffes zurück (d. i. das Glykogen), gibt sie dann aber wieder in einer Form ab, die von den Geweben leicht verarbeitet werden kann (d. i. die Glykose).

Bei Diabetes sind es die rechtsdrehenden Kohlehydrate, die von der Leber nicht mehr verarbeitet werden; das Glykogen bildet sich in diesen Fällen aus Lävulose, Inulin, Saccharum, die entweder bereits linksdrehend sind oder sich, ganz oder teilweise, in linksdrehende Kohlehydrate verwandeln können.

Bei Diabetes geht also eine Umwandlung der transformatorischen Eigenschaften der Leberzellen den Kohlehydraten gegenüber vor sich. Man muß aber annehmen, daß dabei der histologisch normale Bau der Leberzellen eine Notwendigkeit zum Zustandekommen der Glykosurie ist, da ja mit dem Auftreten echter histologischer Alterationen die Glykosurie nicht nur nicht verschlimmert wird, sondern abnimmt oder auch völlig verschwindet.

Um der innersten Beschaffenheit der Erscheinungen bei Diabetes pankreaticus (Hyperglykämie, verminderte glykolytische Tätigkeit der Gewebe, gestörte amylogenetische Tätigkeit der Leber und der anderen Organe) so nahe wie möglich treten zu können, muß man annehmen, daß die Glykosurie mit der Abweichung von der Norm oder dem Verlust einiger metabolischer Eigenschaften der Leberzellen zusammenhängt, so daß die Leber nicht mehr als aktives umwandelndes Organ der Kohlehydrate fungiert, und folglich eine Glykose in Zirkulation kommt, die, trotz der großen Mengen, von den Geweben weder in Glykogen umgewandelt (herabgesetzte Amylogenese) noch verbrannt (herabgesetzte Glykolyse) werden kann.

Biot bewies, daß der Zucker des Diabetikerurins, trotzdem er die gleiche grob-chemische Formel der Glykose besitzt, doch von letzterer abweicht, indem die Glykose, bevor sie kristallisiert, die Polarisationsebene nach links dreht und erst nach der Kristallisierung in wässeriger Lösung als rechtsdrehender Zucker auftritt. Der Urinzucker der Diabetiker ist aber stets ein rechtsdrehender, sowohl vor als nach der Kristallisierung.

Cantani behauptet, daß der Blutzucker der Diabetiker, was das Drehungsvermögen anbelangt, von der Glykose abweicht und nannte ihn daher Paraglykose; weitere erhebliche Differenzen konnte er aber nicht herausfinden, weshalb er annimmt, daß die Umwandlung der Paraglykose in Glykose in den Nieren vor sich gehe; er fügt aber noch hinzu, daß die Paraglykose auch als solche in den Urin übergehen kann.

Die Beobachtungen Biot's und Cantani's öffnen, obwohl sie teilweise nicht harmonieren, den Weg zu dem Beweis, daß bei Diabetes die in Zirkulation übergehende Glykose, infolge der veränderten amylogenetischen und glykogenetischen Tätigkeit der Leberzellen, nicht dieselbe wie beim gesunden Menschen ist, so daß die Gewebe nicht imstande sind, sie zu verbrauchen und zu transformieren. Aber die noch ungenügenden Forschungen auf dem Gebiete des Pankreasdiabetes gestatten uns vorläufig nur zwei Tatsachen als sicher hinzustellen, nämlich

die Herabsetzung resp. Unterdrückung einerseits der amylogenetischen, andrerseits der glykolytischen Tätigkeit der Gewebe.

Vierte Versuchsreihe. Exstirpation des Plexus coeliacus.

Hunde Nr. 12, 13, 14, 15, 16. Als Cl. Bernard im Jahre 1858 entdeckte, daß die Punktion des Bodens der Fovea rhomboidalis, in der Nähe der Spitze des Calamus scriptorius, eine so hochgradige Steigerung der Menge des Blutzuckers hervorruft, daß bereits nach 1 Stunde Glykosurie entsteht, richtete sich die Aufmerksamkeit vieler Forscher auf das Verhältnis zwischen Zentralnervensystem und Diabetes. Mit der Zeit verlor die Bernard'sche Entdeckung an Wert, denn man erkannte, daß auch andere Gebiete des zentralen und peripheren Nervensystems, irgendwie stimuliert, beschädigt oder auch excidiert, eine mehr oder minder intensive und anhaltende Glykosurie hervorrufen können.

Arthaud und Butte (274—275) erzielten eine Steigerung im Zuckergehalte des Blutes mittels Stimulation des peripheren Vagusendes. Auf gleichem Wege wies Levene (276) eine vermehrte Zuckerproduktion in der Leber nach.

Morat und Dufourt (277—278) behaupten, im Vagus glykoinhibitorische und im Splanchnicus glykoexzitatorische Fasern konstatiert zu haben. Chauveau und Kaufmann stellten zwei Zentren fest: ein die Zuckerproduktion hemmendes Zentrum in der Oblongata und eines die Zuckerproduktion anregendes im Rückenmark; dabei sind sie der Ansicht, daß beide eine Beziehung zur inneren Sekretion des Pankreas haben. Hédon erwiderte aber, daß die Reizung des Bodens des vierten Ventrikels auch nach Exstirpation des Pankreas Glykosurie zur Folge hat.

Eckard fand bei Kaninchen Glykosurie nach Beschädigung des Vermis im Kleinhirn; Schiff nach Beschädigung vieler anderer Gehirnteile (Durchschneidung der Thalami optici, Läsion der Crura cerebralia und cerebellaria sowie des Pons Varolii, vollständige Durchschneidung der Hinterstränge im cervikalen und dorsalen Rückenmark), Pavy nach Durchschneidung des Bulbus bei gleichzeitiger Anwendung von künstlicher Atmung, Külz (auch Schiff u. a. m.) nach Reizung oder Durchschneidung verschiedentlicher Nervenstämme.

Besondere Beachtung verdient die nach Exstirpation des Plexus coeliacus entstehende Glykosurie; ich selber habe den Plexus coeliacus mehrmals exstirpiert, um das darauffolgende Verhalten des Glykogens zu studieren. Die Wichtigkeit der Funktion dieses Plexus ist erst in neuerer Zeit erkannt worden.

Volkmann bemerkte als erster, daß bei der Katze die Reizung des Plexus coeliacus Kontraktionen des Atrium dextrum cordis, bei vollständigem Stillstand des Herzens, hervorruft; Müller beobachtete dagegen aktive peristaltische Bewegungen des Darmes. Pinkus fand

bei verschiedenen Tieren nach der Exstirpation des Plexus coeliacus (die stets den Tod innerhalb 30 Stunden zur Folge hatte) Schleimhautblutungen im Magen und im Darm. Schiff experimentierte an Fröschen und kam zu dem Schlusse, daß die nach der Plexusexstirpation vorgenommene Durchstechung des Bodens des vierten Ventrikels keinen Diabetes zur Folge hat, doch wurde diese Ansicht durch spätere Untersuchungen widerlegt. Budge (279) erhielt seine Tiere nach der Operation noch ziemlich lange am Leben, konstatierte aber weiter keine Folgeerscheinungen als Diarrhöe. Adrian (280) glaubt an den Einfluß, den der Plexus auf die Bewegungen des Verdauungskanals ausübt. Lamansky (281) verfügt über keine deutlichen Resultate, da ihm die Tiere innerhalb 48 Stunden nach der Operation starben.

Munk und Klebs waren die ersten, die im Harn von an Plexus solaris-Exstirpation operierten Tieren Zucker nachwiesen. Weit später unternahm Lustig (282—284) denselben Eingriff an Hunden und Kaninchen; es gelang ihm, seine Tiere lange am Leben zu erhalten, wobei er transitorische Glykosurie, Acetonurie, starke Abmagerung (besonders während der ersten Tage), Hypothermie und Acetonkoma beobachtete.

Peiper (285) und mit ihm Contejan und Viola (286) verneinen das Auftreten der Aceton- und Albuminurie; aber die Ergebnisse Lustig's wurden von Trambusti (287) und von Oddi bestätigt.

Vor ganz kurzem erschien noch eine Arbeit von Marrassini (288), worin das Auftreten der Glykosurie und der Acetonurie nach Exstirpation des Plexus coeliacus als nicht der Wahrheit entsprechend abgewiesen wird. Ueber die Glykosurie kann aber kein Zweifel mehr herrschen; dafür bürgen die mit Exaktheit ausgeführten Arbeiten von Munk und Klebs, Trambusti, Peiper, Oddi, Lustig, sowie diejenigen der Gebrüder Cavazzani (289—290), von Chauveau, Kauffmann, Morat und Dufour, welche das Vorhandensein bestimmter glykosekretorischer Nerven im Plexus coeliacus nachwiesen; dabei ist jetzt allgemein anerkannt, daß Glykosurie infolge von verschiedensten Läsionen des Nervensystems auftreten kann.

Ich habe an acht Hunden die Exstirpation des Plexus coeliacus ausgeführt: meine genaueren Beobachtungen machte ich aber an den fünf von Nr. 12 bis 16, die ich nach 2, 4, 15, 27, 30 Tagen tötete, d. h. die ersten beiden während die (auf üblichem Wege nachgewiesene) Glykosurie noch vorhanden, die anderen drei, nachdem sie bereits verschwunden war.

Der operative Eingriff bietet keine besonderen Schwierigkeiten: nach Oeffnung der Bauchhöhle längs der Linea alba mittels eines 6 cm langen, vom Schwertfortsatz ausgehenden Schnittes, schiebe ich Epiploon, Magen und Darmschlingen nach oben und rechts; man erblickt sofort den Plexus coeliacus ober- und innerhalb der linken Nebenniere, woselbst er, im Bereich der Bauchaorta, sich um die Arteria coeliaca und

die Arteria mesenterica superior flicht. Nun wird das Peritoneum parietale der hinteren Bauchhöhlenfläche incidiert, der Plexus mit seinen Ganglien und den ab- und zuführenden Nervenenden freigelegt und endlich herauspräpariert; dabei werden die verstreut umherliegenden, an Zahl und Dimension sehr variablen Ganglien von den angrenzenden Geweben stumpf gelöst, in die Höhe gezogen und mit der Schere, samt einem möglichst langem Nervenende, herausgeschnitten.

Versuch I. Hund Nr. 12, erwachsen; Gewicht 8500 g, kurz vor dem Tode 8450 g. Dauer des Versuches: 2 Tage, vom 13.—15. II. 1903.

Histologischer Befund. Bei Behandlung der Präparate mit Jodgummi findet sich Glykogen in folgenden Organen vor: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Niere, Nierenbecken, Blase, Eierstock, Myokard, Blutgefäße, Muskeln, Knorpel, Haut. Die Leberzellen sind äußerst reich an Glykogen, viele ganz prall damit gefüllt. In den Nieren ist das Glykogen sehr spärlich vorhanden und nur an einzelnen Stellen der HENLE'schen Schleifen und der gewundenen Kanälchen nachzuweisen.

In den gewöhnlich gefärbten Präparaten konstatiert man bei der Leber: geschwollene Elemente mit körnchenarmem oder körnchenfreiem Cytoplasma, deutlichem netzförmigem weitmaschigem Spongioplasma, normal gebautem etwas peripher verschobenem Kerne; bei den Nieren: wenig veränderte Glomeruli, Epithel der gewundenen Kanälchen teilweise schwer beschädigt, dasjenige der HENLE'schen Schleifen mit leichter hyaliner Degeneration.

Versuch II. Hund Nr. 13, erwachsen; Gewicht 9700 g, kurz vor dem Tode 9200 g. Dauer des Versuches: 4 Tage, vom 25. II.—1. III. 1903.

Histologischer Befund. Glykogen ist vorhanden in folgenden Organen: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Nieren, Nierenbecken, Blase, Hoden, Myokard, Blutgefäße, Muskeln, Knorpel, Haut. In den Leberzellen ist die Glykogenreaktion eine sehr intensive, in den Nieren tritt sie an vereinzelten Stellen der HENLE'schen Schleifen auf.

In den gewöhnlich gefärbten Präparaten konstatiert man bei der Leber: geschwollene Elemente, mit peripher gelegenem gut erhaltenem Kern, deutlichem Spongioplasma und äußerst spärlichen Körnchen; bei der Niere treten die nämlichen Veränderungen wie im vorhergehenden Falle auf.

Versuch III. Hund Nr. 14. erwachsen; Gewicht 11 200 g, kurz vor dem Tode 11 030 g. Dauer des Versuches: 15 Tage, vom 6.—21. II. 1903.

Histologischer Befund. Glykogen ist in folgenden Organen vorhanden: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Nierenbecken, Blase, Eierstock, Myokard, Blutgefäße, Muskeln, Knorpel, Haut. Die Glykogenmenge ist in der Leber annähernd normal.

In den gewöhnlich gefärbten Präparaten erscheinen nur die Nieren beschädigt, und zwar zeigt sich wieder, wenn auch nicht mehr so hochgradig, die nunmehr bekannte Alteration des Epithels der gewundenen Kanälchen, insofern noch Elemente mit trübem körnigem diffus gefärbtem Protoplasma vorzufinden sind. Die Leber kat keine sehr vergrößerten Elemente, das Protoplasmanetz ist nicht deutlich zu sehen, aber um den normalen Kern fangen die cytoplasmatischen Granulationen an hervorzutreten.

Versuch IV. Hund Nr. 15, erwachsen; Gewicht 8530 g, kurz vor dem Tode 8500 g. Dauer des Versuches: 22 Tage, vom 3.—25. III. 1903.

Versuch V. Hund Nr. 16, erwachsen; Gewicht 6790 g, kurz vor dem Tode 6680 g. Dauer des Versuches: 30 Tage, vom 1. II. — 3. III. 1903.

Histologischer Befund. Glykogen ist in folgenden Organen vorhanden: Luftröhre, Bronchien, Darm, Magen, Leber, Nierenbecken, Blase, Hoden, Myokard, Blutgefäße, Muskeln, Knorpel, Haut. Die Glykogenmenge ist in den Leberzellen ungefähr normal.

An den gewöhnlich gefärbten Präparaten entdeckt man keine Alterationen mehr: in den Nieren sind Epithel und Glomeruli gesund; in der Leber sind die Dimensionen der Elemente die normalen, dabei ist das Retikulum im Protoplasma infolge der reichlich vorhandenen Granulationen wenig sichtbar, auch die Kerne sind, was Form, Nukleolen und Chromatinnetz anbelangt, ganz unverändert.

Das Ergebnis dieser fünf Versuche lautet in kurzer Zusammenfassung folgendermaßen: In der Leber der ersten beiden Hunde dieser Serie waren, während der Glykosurieperiode, Steigerung des Glykogengehalts und Alterationen im Bau der Leberzellen (Elemente geschwollen, aneinandergedrückt, mit etwas verkleinertem Kern, im Cytoplasma ein feines Netzwerk, in dessen Maschen eine homogene, glasartige, leuchtende Substanz eingeschlossen ist) nachzuweisen. Bei den anderen Hunden, in denen die Glykosurie bereits wieder verschwunden war, war der Glykogengehalt der Leberzellen auf die Norm zurückgegangen, während die Zellen selbst wieder ihr normales Aussehen hatten (körniges Protoplasma, undeutliches Spongioplasma, runder regelmäßiger Kern). In den Nieren der beiden ersten Hunde fand ich Glomeruli mit erweitertem, manchmal amorphen Detritus enthaltendem Kapselraum; gewundene Kanälchen mit geschwollenen Epithelzellen, deren Protoplasma dick, körnig und trüb, deren freiliegender Rand zerfetzt, deren Kern schwach gefärbt oder überhaupt verschwunden war; Henle'sche Schleifen (besonders beim zweiten Hund) mit vielen Zellen (nämlich diejenigen, die die Ehrlich'sche Jodgummireaktion aufwiesen), die bei gewöhnlicher Färbung in einem geschwollenen Zustand sich befanden und scharfe Konturen, regelmäßigen Kern, dünnes Netzwerk und eine diffuse, glasartige, spärlich oder keine Körnchen enthaltende Substanz besaßen. In den anderen Hunden dagegen, die ich erst später tötete, kamen die eben geschilderten Alterationen allmählich wieder zum Schwinden, so daß ich beim letzten Hund nur noch normale Präparate zu sehen bekam.

Die anatomischen Veränderungen, die in den verschiedensten Organen, besonders aber in der Leber und den Nieren nach Exstirpation des Bauchplexus vorkommen, wurden hauptsächlich von Lustig, Trambusti, Bonome, Marrassini durchmustert.

Lustig war der erste, der diese besonderen Untersuchungen vornahm; der Plexus coeliacus wurde von ihm entweder herausgeschnitten

oder mittels Induktionsstrom und chemischen Substanzen irritiert. Im Epithel der gewundenen Kanälchen fand er geschwollene, körnige, diffus gefärbte Zellen mit schwer färbbarem Kerne; in den Henle'schen Schleifen begegnete er zuweilen ebenfalls geschwollenen, glasartigen, hyalinen Elementen; in den Bowmann'schen Kapseln traf er manchmal einen körnigen, leukocytenähnliche Elemente enthaltenden Detritus, der sich zwischen die Schichten des Bekleidungsepithels gelagert hatte. Lustig bemerkte, als erster, an den längere Zeit am Leben erhaltenen Tieren, daß mit dem Abklingen der Stoffwechselstörungen auch die damit einhergehenden anatomischen Läsionen zum Schwinden kamen.

Trambusti bestätigte die Beschreibungen Lustig's; da er sich aber auch der Jodgummireaktion nach Härtung der Stücke in absolutem Alkohol bediente, so fand er Glykogen auch in den in der Subcapsularis und der Intermedia gelegenen Kanälchen.

Marrassini kam zu denselben Resultaten wie seine Vorgänger und betont besonders das Schwinden aller pathologischen und anatomischen Veränderungen, wenn die Tiere für längere Zeit nach dem operativem Eingriff am Leben gelassen werden.

Auch meine eigenen Beobachtungen stimmen, was Beschaffenheit und Dauer der Nierenalterationen anlangt, mit den eben geschilderten überein.

In der Leber fand Trambusti eine sehr intensive Glykogenreaktion (dunkel rotbraune Färbung infolge der Jodgummibehandlung), da jede einzelne Zelle sehr stark mit Glykogen angefüllt war; in den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten fand er um den Kern ein feines Protoplasmareticulum, in dessen Maschen eine nicht färbbare, glasartige, homogene Substanz ohne Körnchen enthalten war.

Bonome (221) entdeckte an Leichen mit Lebercirrhose Alterationen des Plexus coeliacus; daraufhin versuchte er eine experimentelle Lebercirrhose mittels Exstirpation des genannten Plexus hervorzurufen. Es gelang ihm aber nicht ohne gleichzeitige Injektion von Korkpulver oder von alten abgeschwächten oder toten Tuberkelbazillenkulturen in eine der Venae mesentericae superiores.

Mehrere Autoren machen aber Bonome darauf aufmerksam, daß schon die Injektionen für sich allein imstande sind, eine Wucherung des interstitiellen Bindegewebes in der Leber hervorzurufen. Nach der einfachen Plexusexstirpation bemerkte Bonome bei Hunden dieselben Veränderungen, wie sie Trambusti und mir vorgekommen sind; ich halte es daher für zweckmäßig, die Beschreibung Bonome's wörtlich wiederzugeben, auch um die von ihm der Genese der Leberveränderungen gegebene Deutung eingehender erörtern zu können.

Bonome sagt: „Die Veränderungen bestehen hauptsächlich in einer Form von Nekrobiose der Leberzellen, die sich durch Verdünnung und partielle Resorption des Protoplasmas zu erkennen gibt; dadurch bilden sich unregelmäßige Vakuolen, die von den Resten des Proto-

plasmas umgeben sind. Im Protoplasma sind Körnchen, welche untereinander, was Form, Dimensionen und Farbenaffinität anbelangt, ziemlich differieren; die meisten Körnchen nehmen aber die Hämatoxylinfärbung leicht an. Der Zellkörper ist im Volumen etwas größer als normal, und es gewinnen die Protoplasmareste das Aussehen von Bälkchen, die sich um die Vakuolen gliedern. Der Kern ist nicht in allen Zellen sichtbar; in vielen ist er verblichen, normal groß und enthält einen dicken Nucleolus; gewöhnlich liegt er an der Peripherie, in dem Teil des Protoplasmas eingebettet, welcher der Nekrose am meisten Widerstand leistet. Es handelt sich um Alterationen dystrophischer Natur, die vorwiegend das Protoplasma, weniger den Kern befallen; dabei treten sie in der ganzen Leber in irregulär verteilten, nicht gleichmäßig intensiv befallenen Gruppen auf, so daß man vermuten möchte, daß die Entziehung des nervösen Einflusses sich in den verschiedenen Leberläppchen verschieden bemerkbar macht. In einigen Hunden, die ich über zwei Monate nach der Operation (Exstirpation der Bauchganglien nebst Herausreißen der entsprechenden Nervenäste) leben ließ, war von den eben geschilderten Veränderungen nichts mehr zu sehen: daraufhin könnte man die Hypothese aufbauen, daß die Leber von ihrer Krankheit genesen kann, und daß die Genesung in Form von Ersetzung (Substitution) oder Erneuerung (Regeneration) der Zellen stattfindet. Das interlobuläre Bindegewebe hat in der Leber, infolge der Exstirpation eines großen Teiles des Plexus coeliacus, niemals in beträchtlicher Weise zugenommen.“

Bonome fand also geschwollene Leberzellen mit einem nicht mehr körnigen Cytoplasma; statt dessen ein Bälkchenwerk, welches leere Räume (Vakuolen) ohne Körnchen umschloß. In einigen Zellen war kein Kern zu sehen (aber selbst bei der normalen Leber kommt nicht jeder Kern in die Schnittfläche des Präparates zu liegen); war er vorhanden, so besaß er die normale Größe und enthielt einen dicken Nucleolus. Folglich gibt dieser Autor zu, daß die Strukturveränderungen, die er Alterationen dystrophischer Natur nennt, vorwiegend im Protoplasma, im Kerne jedoch fast gar nicht nachzuweisen sind. Bonome betrachtet die pathologischen Veränderungen in den Leberzellen als den Ausdruck eines nekrobiotischen Prozesses. In der 1901 veröffentlichten Arbeit Bonome's werden die bereits 1892 bekannt gewordenen Resultate Trambusti's nicht berücksichtigt; es geht auch nicht aus ihr hervor, daß er spezielle Glykogenforschungen angestellt hat. Hätte Bonome vor dem Aufbau seiner Schlußfolgerungen, die ganz anders lauten als diejenigen Trambusti's (welcher, infolge des starken Glykogengehaltes, das besondere Aussehen der Leberzellen einer gesteigerten Amylogenese zuschrieb), die Jodgummireaktion angewandt, um sich über den Zustand der metabolischen Tätigkeit der Zellen zu orientieren, dann wäre er

sicher zu einer ganz anderen Auffassung als zu derjenigen einer Nekrobiose gelangt.

So viel steht nunmehr fest, daß man mittels der Jodgummireaktion in den ersten Tagen nach der Exstirpation des Plexus coeliacus eine Steigerung der Glykogenmenge in den Leberzellen konstatiert, während die auf gewöhnliche Art gefärbten Präparate Veränderungen im Cytoplasma aufweisen, die transitorischen Charakters sind und nichts von einem Regenerationsprozeß an sich haben: die kranken Zellen genesen, so zu sagen, durch das Wiedererscheinen der cytoplasmatischen Körnchen im Innern der vorher augenscheinlich leeren Maschen.

Angesichts von Elementen, die einen unbeschädigten Kern besitzen, deren Volumen infolge der Anhäufung von Produkten einer gesteigerten metabolischen Aktivität (die nur bei physiologischer Integrität der Zelle denkbar ist) zugenommen hat, deren charakteristisches Aussehen nur so lange anhält wie die Steigerung der Amylogenese und dann wieder normal wird, kann man wahrhaftig an keine Nekrobiose denken.

Ich betone nochmals, daß Bonomes und meine Ergebnisse beweisen, daß das charakteristische Aussehen der Leberzellen nach Exstirpation des Plexus coeliacus, ein durchaus transitorisches ist. Gesellt man dieser Tatsache die andere hinzu, daß man ohne Anwendung der Jodgummireaktion die Steigerung der Glykogenmenge und die dazugehörenden morphologischen Veränderungen der Zellen nicht bemerkt, so erklärt es sich, warum die von Trambusti, Bonome und mir wahrgenommenen Alterationen Lustig und Marrassini entgangen sind. Die Trambusti'sche Arbeit erschien zwar später als die Publikationen Lustigs über die Exstirpation des Plexus coeliacus, wurde aber unter dessen Leitung in dessen Laboratorium ausgeführt, so daß man annehmen muß, daß auch Lustig die von Trambusti nachgewiesenen Strukturveränderungen der Leberzellen gesehen hat; folglich steht Marrassini als einziger da, der sie verneint.

Über den Einfluß, den der Plexus coeliacus direkt oder indirekt auf die Funktionen der Leber ausübt, herrschen verschiedene Meinungen.

Munck und Klebs geben zu, daß die Läsionen des Plexus coeliacus Atrophie des Pankreas nebst Glykosurie hervorrufen; die diesbezüglichen histologischen Untersuchungen von Lustig, Trambusti, Marrassini und mir schließen die Pankreasatrophie aus. Schiff behauptet, daß nach Exstirpation des Plexus die Bernard'sche Piqûre keine Glykosurie hervorruft und zwar wegen Mangel eines wichtigen Elementes des Nervensystems; aber die Lustig'schen Experimente bewiesen das Gegenteil.

Die richtigste Erklärung für das Auftreten der Glykosurie nach Exstirpation des Plexus coeliacus schien bisher die gesteigerte hepatische Glykogenese, welche man der der Plexusentfernung zu verdankenden Vasodilatation und dem dadurch bedingten regeren Blutzufluß zuschreiben wollte. Diese Erklärung hält den von den Brüdern Cavazzani dar-

gebrachten Beweisen nicht stand. In diesem Fall spielt die Blutzirkulation keine Rolle, da man die Glykogenese in der Leber auch auf anderem Wege hervorrufen kann. A. und E. CAVAZZANI exstirpierten je einem lebendigen und einem eben gestorbenen Hunde einen Leberlappen und dosierten in jedem den Glykogen- und Glykosegehalt. Denselben Eingriff vollführten sie an zwei anderen Hunden nach vorhergegangener 15 Minuten langer faradischer Reizung des Plexus coeliacus. Diese Reizung hatte eine Steigerung der Glykogenese zur Folge und zwar ebenso im lebendigen wie in dem anderen Hunde, der kurz vor dem Experiment um das Leben gebracht wurde, bei welchem zwar die Zirkulation aufgehoben war, die Leberzellen jedoch sich noch im Besitz ihrer metabolischen Eigenschaften befanden. Man muß daraus schließen, daß die Reizung der Nervenäste, die vom Plexus coelicus zur Leber gehen, die hepatische Glykogenese (und die damit verbundene Zuckerausscheidung) steigert und zwar ohne die Mitwirkung etwaiger Zirkulationsstörungen. Immerhin müssen wir noch erklären, auf welche Weise die Exstirpation des Plexus eine Steigerung der Amylo- und Glykogenese bewirkt.

Man kann nicht annehmen, daß infolge einer unvollständigen Exstirpation, Ganglien zurückbleiben, die in die Operationsnarbe gezogen, folglich einer Reizung ausgesetzt werden, die sich auf die Leberzellen reflektiert; einerseits beweisen die Obduktionen, ob die Exstirpation eine vollständige war, andererseits zeigen die Präparate eine gleichmäßige Verteilung der Veränderungen im Zellenbau und in der amylogenetischen Tätigkeit. Am ehesten gelangt man noch zur richtigen Erklärung, wenn man die öfters bewiesene äußerst große Sensibilität des Plexus coeliacus physikalischen und chemischen Reizungen gegenüber in Betracht zieht. Bedenkt man, daß die Operation wenigstens 15 Minuten dauert, und daß man während dieser Zeit den Plexus andauernd intensiv mechanisch reizt — bedenkt man auch das Irritationsstadium, welches die Nervenfasern vom Augenblick der Exstirpation bis zu ihrer Entartung durchmachen, so findet man in der Operation selbst die Ursache der Steigerung der hepatischen Glykogenese. Diese Auslegung wird durch die Tatsache bestätigt, daß man mit der energischen Reizung des Plexus genau dieselben Resultate erzielt, wie mit der Exstirpation. Wir kommen also zu dem Schluß, daß die durch die Operation bedingte mechanische Reizung des Plexus und das darauf entstehende Irritationsstadium der Nervenfasern die Steigerung der hepatischen Glykogenese verursachen. Darauf folgt der Übergang einer größeren Glykosemenge in die Blutzirkulation; eine Akkumulation findet aber nicht statt, da der Zuckerüberschuß im Blute durch die Nierentätigkeit beseitigt wird.

Fünfte Versuchsreihe. Ernährung mit Kohlehydraten. Aushungerung.

Hunde Nr. 17, 18, 19, 20, 21, 22. Mein Studium richtet sich in dieser letzten Versuchsreihe auf den Bau der Leber von Hunden, die verschieden ernährt und teilweise ausgehungert wurden. In diesen Experimenten ist jede direkte Krankheitsursache ausgeschlossen, und es nähern sich die Verhältnisse mehr den physiologischen.

Vier Hunde bekamen 9 Tage lang ausschließlich je 1 Liter Milch mit 250 g Zucker; zwei davon tötete ich nach den besagten 9 Tagen, die anderen beiden ließ ich, bei gewöhnlicher Kost, weitere 30 Tage am Leben. Die beiden letzten Hunde ließ ich 16 Tage lang hungern.

Der Befund in den Leberzellen der ersten beiden Hunde lautet: mit Glykogen prall angefüllte Elemente, die auf gewöhnliche Art gefärbt, geschwollen erscheinen und ein sehr deutliches netzartiges Spongioplasma aufweisen, in dessen Maschen eine glänzende Substanz ohne cytoplasmatische Körnchen eingeschlossen ist. Wie leicht zu ersehen ist, handelt es sich um denselben Befund, wie nach den Phloridzininjektionen und nach der Exstirpation des Plexus coeliacus bei bestehender Glykosurie.

Die Leberzellen der anderen beiden Hunde, die nach der 9 tägigen Milch-Zuckerdiät noch 1 Monat bei gewöhnlicher gemischter Diät am Leben blieben, sehen, was Glykogenmenge, Vorhandensein und Verteilung der Cytoplasmakörnchen und Kernbeschaffenheit anbelangt, ebenso aus wie diejenigen der Hunde, die, nach Entfernung des Plexus coeliacus, erst nach Schwinden jeglicher funktionellen Störung getötet wurden. Die Veränderung im Bau der Leberzellen kann in den beiden Fällen, in denen die Hunde sofort nach der 9 tägigen Milch-Zuckerdiät, resp. bald nach der Cöliacusexstirpation bei noch bestehender Glykosurie getötet wurden, unter keiner Bedingung beanstandet werden; es unterliegt auch keinem Zweifel, daß das charakteristische Aussehen der Zellen infolge der Glykogenanhäufung ein transitorisches ist und sich verliert, sobald die Glykogenproduktion in die normalen Grenzen zurücktritt.

Bei den Hunden, die ich 16 Tage lang hungern ließ, sahen die Leberzellen aus wie nach der Pankreasexstirpation, d. h. klein, mit geringem oder gar keinem Glykogengehalt, mit dunklem körnchenreichem Cytoplasma, undeutlichem (meistens wohl von den Körnchen verdecktem) Spongioplasma, und kleinem rundem Kern mit gut gefärbten Nukleolus und Chromatinnetz.

Daß die Kohlehydrate die Amylogenese steigern, wurde bereits von Heidenhain, Ehrlich, Schmaus, Lahousse, Moszeick, Konikoff (293), Finn (236), Salomon u. a. nachgewiesen.

Daß die amylogenetische Hyperaktivität der Leber eine Veränderung im Zellbau hervorruft, ergibt sich aus den Beschreibungen, die andere Autoren vor mir veröffentlicht haben. Heidenhain bemerkte bei Hunden, daß 12—14 Stunden nach einer reichlichen, große Mengen Kohlenstoffhydrate enthaltenden Nahrungszufuhr, die Leberzellen ganz anders aussehen, als nach einem Hungerstadium, und zwar fand er sie voll glänzender, infolge von Jodbehandlung mahagoniroter Körnchen und

Schollen. Legt man die Leberstückchen vorher in Glycerin oder in Wasser, dann schwinden die Körnchen und die Schollen, während jede Zelle scharfe regelmäßige Umrisse bekommt und in ihrem Innern ein dünnes Netzwerk aufweist, in dessen Maschen sich eine nicht färbbare Substanz befindet. LANGENDORFF (274—276) fand in der glykogenreichen Zelle eines Hundes große, helle Zellen mit körnchenarmem Protoplasma. EHRLICH fand bei mit Zucker gefütterten Kaninchen sehr voluminöse, polygonale, glykogenreiche Leberzellen; in den auf gewöhnliche Art gefärbten Präparaten sah er eine sehr deutliche Membran und im Zellkörper ein dünnes Netzwerk, in dessen Maschen eine homogene glasartige Substanz enthalten war. MOSZEICK (297) experimentierte an vielen Tieren, die er verschiedentlich ernährte und während verschiedener Stadien der Verdauung tötete; er kam zu dem Schluß, daß wenn in den Leberzellen eine Glykogenanhäufung stattfindet, das Protoplasma nur wenige oder gar keine Körnchen enthält, wobei das Protoplasmanetz sehr deutlich zum Vorschein kommt. SCHMAUS fand bei Hunden nach Kohlehydratzufuhr stark glykogenhaltige Leberzellen; nach Beseitigung des Glykogens erhielten die Zellen ein homogenes Aussehen, und man sah in ihrem Inneren ein Netzwerk, welches leere Räume (vom Autor Glykogenlücken genannt) umschloß. LAHOUSSE, LANGLEY, BAUM (278), ELLENBERGER, KAYSER, BARFURTH, AFANASSIEW geben ähnliche Beschreibungen, die das Aussehen der Leberzellen von Hunden, Kaninchen, Tauben und Fröschen nach ausschließlicher Kohlenstoffhydratfütterung betreffen, d. h. sie beobachteten ebenfalls ein deutliches netzartiges Spangioplasma nebst einem glasartigen Paraplasma mit spärlichen und ohne Körnchen.

Neben den eben geschilderten mit Verabreichung von Kohlehydraten erzielten Ergebnissen muß man auch der Experimente von MARTINELLI (299), der Glykosurie bei Fröschen nach Curarevergiftung und derjenigen von LANGENDORFF, der sie ebenfalls bei Fröschen mittels Strychnin hervorrief, gedenken. Beide Autoren fanden eine Veränderung im Bau der Leberzellen, und zwar ein deutliches Hervortreten des KUPFFER'schen Reticulums, in dessen weiten Maschen eine hyaline Substanz enthalten war. Auch diese Alterationen waren transitorischen Charakters, d. h. nach Aufhören der Glykosurie traten die Körnchen wieder zum Vorschein, und die Zellen bekamen überhaupt wieder ihr normales Aussehen.

Mit den Leberzellenveränderungen nach einer protrahierten Hungerperiode haben sich ebenfalls mehrere Autoren beschäftigt und dabei eine Verminderung des Glykogens nebst dem dazu gehörigen charakteristischen Aussehen der Zellen konstatiert. HEIDENHAIN beschreibt bei hungernden Säugetieren polygonale Leberzellen mit einem feinkörnigen, sehr dunklen Protoplasma und einem intensiv gefärbten regelmäßigen Kern. AFANASSIEW und LAHOUSSE fanden bei hungernden Hunden

kleine, eckige Zellen mit körnigem Protoplasma und rundem Kerne. MOSZEICK bemerkte nach längerem Hungern manchmal einen partiellen, meistens aber einen totalen Glykogenschwund in den Leberzellen; dabei waren letztere klein, körnig, dunkel. TRAMBUSTI fand bei dem Sperleps nach einer längeren Hungerperiode kleine Leberzellen, die nur ausnahmsweise und zwar in geringen Mengen Glykogen enthielten, dagegen eine große Quantität Körnchen, die, seiner Meinung nach, hauptsächlich Produkte der Gallenausscheidung darstellen.

Allgemeine Betrachtungen.

Die Ergebnisse der letzten Versuchsreihe sind ein wesentlicher Beitrag zur Kenntnis der biologischen und mikrochemischen Stellung des Glykogens sowie der proportional mit der Glykogenmenge einhergehenden Strukturveränderungen der zelligen Elemente. Was die Verteilung des Glykogens in den inneren Organen betrifft, gab ich bereits im Laufe der Schilderung der einzelnen Versuche an, daß die Phloridzinprobe eine Exaltation der amylogenetischen Tätigkeit in allen denjenigen Organen hervorruft, die normalerweise eine Amylogenese besitzen, und daß dabei auch im Nierenepithel Glykogen nachzuweisen ist. Ebenfalls steigert sich vorübergehend bei Hunden, nach Exstirpation des Plexus coeliacus, die Amylogenese in den dazu geeigneten Organen, hauptsächlich aber in der Leber, und zwar mit gleichzeitig einhergehenden Strukturveränderungen, die um so deutlicher hervortreten, je aktiver die Amylogenese ist. Bei Phloridzinvergiftungen geschieht, was den Bau der Elemente betrifft, genau dasselbe.

Nach Exstirpation des Pankreas dagegen findet bei Hunden Verminderung oder Schwund des Glykogens statt und zwar zuerst in den Leberzellen, dann, der Reihenfolge nach, in der Epithelbekleidung der Luftröhre, der Bronchien, des Darmes, des Magens; am längsten bieten die Knorpel und einige Schichtenepithele Widerstand. Was die Nieren anbelangt, so wiesen sie in einigen Fällen geringe Quantitäten Glykogen auf. Bei Betrachtung der Resultate meiner Versuche kann man absolut nicht in Zweifel ziehen, schon wegen der Art der Experimente, daß der spezielle histologische Bau der Leberzellen bei den ausschließlich mit Kohlehydraten gefütterten und bei den hungernden Hunden fundamentalen Veränderungen, wie sie nur infolge von Exaltation oder Abolition einer metabolischen Tätigkeit entstehen, zuzuschreiben ist. Ebenso kann man gegen die Annahme nichts einwenden, daß das glasartige, glänzende Aussehen der Leberzellen ausschließlich von der Akkumulation einer Substanz abhängt, die stets in Begleitung des Glykogens auftritt und zwar desto deutlicher, je mehr Glykogen genannte Zellen infolge einer Störung im Gleichgewicht ihrer vielseitigen Tätigkeit produzieren. Diese

Ansicht wird nicht nur durch die Resultate der ausschließlichen Kohlehydratefütterung, sondern auch durch die der Coeliacusexstirpation bekräftigt: ich betonte bereits des öfteren, daß, wenn einerseits mit dem Auftreten einer gesteigerten Glykogenproduktion die Leberzellen sich in Elemente mit glasartig glänzendem Cytoplasma verwandeln, sie anderseits mit dem Aufhören der Glykosurie und der Glykogenhyperproduktion sofort wieder ihr normales Aussehen gewinnen. Die Rückkehr zur normalen Gestalt geht so prompt und komplett vor sich, daß man mit Sicherheit die Behauptung aufstellen kann, daß in den Zellen weder ein Degenerations- noch ein Infiltrationsprozeß stattfindet, wohl aber eine morphologische Veränderung, die in engem Verhältnis mit ihren verschiedenen charakteristischen Funktionen als Drüsenelemente steht.

Die Ansicht, daß der Bau der der sogenannten glykogenen oder glasigen Degeneration verfallenen Elemente vielmehr als funktionelle Struktur aufzufassen sei, wird nicht nur durch das Fehlen jeglicher Kernalterationen, sondern auch durch das Auftreten derselben Struktur in der embryonalen Leber im Anfangsstadium der Glykogenproduktion bekräftigt. Dieselbe funktionelle Struktur treffen wir bei Tieren mit Winterschlaf an; infolge des auf das Minimum reduzierten Nahrungsbedürfnisses sämtlicher Gewebe findet eine Glykogenakkumulation statt, welche mit dem Einsetzen der wachen Periode verschwindet, aber auch dann verschwindet, wenn man im Laufe der Hibernation den Stoffwechsel der einzelnen Gewebe künstlich — durch warme Temperaturen — exaltiert oder, während des Sommers, die Tiere einer längeren Hungerperiode aussetzt. Wir werden also in Anbetracht der Leber von Embryonen, von hibernierenden und von ausschließlich mit Milch und Zucker gefütterten Tieren nicht mehr von einer glasigen und glykogenen Degeneration reden; wir wissen nun, daß es sich meistens um den morphologischen Ausdruck einer gesteigerten Funktion der betreffenden Elemente handelt, eine Steigerung, die entweder mit der an ein bestimmtes Lebensalter gebundene Zellenhyperaktivität oder mit zu reichlicher Kohlehydratzufuhr in Zusammenhang steht. In den übrigen Fällen handelt es sich um eine Akkumulation von Glykogen infolge von vermindertem Verbrauch dieser Substanz.

Das glasige Aussehen der Leberzellen von Hunden nach der Phloridzinvergiftung oder nach der Exstirpation des Plexus coeliacus, entspricht ebenfalls, wie bereits bewiesen wurde, einer größeren Glykogenproduktion und hat folglich den Wert einer funktionellen Struktur.

In der Leberzelle kann man nicht nur den besonderen, der gesteigerten Amylogenese entsprechenden Bau antreffen, sondern auch ähnliche Strukturveränderungen, die an eine Hyperproduktion von Galle oder von Harnstoff gebunden sind. Das ist ein Faktum, das bereits von mehreren Autoren festgestellt wurde und auch von mir beobachtet werden konnte.

Die Tatsache der einer gesteigerten Amylogenese entsprechenden Zellbauumänderung liefert den morphologischen Beweis zu der Behauptung der Physiologen, daß die Glykogenese ein Exponent der metabolischen Aktivität und nicht die Wirkung eines Enzyms ist. Es ist bekannt, daß MONTUORI (300—303) durch Einwirkung des elektrischen Stromes kein Zunehmen der Diastasen während der Steigerung der Glykogenmenge der Leber wahrnahm. NOËL PATON (304—307) bewies, daß Chloroform und Fluornatrium, die paralysierend auf das Protoplasma wirken, aber die Enzyme nicht beeinflussen, imstande sind, die Amylogenese zu verlangsamen. CAVAZZANI überzeugte sich, daß während der Stimulierung des Plexus coeliacus die Glykoseproduktion in der Leber wohl zunimmt, aber nicht die Menge und die Aktivität der im Leberblut zirkulierenden Diastase; auch bemerkte er, daß Chininum bisulphuricum und Methylviolett, die die saccharifizierende Tätigkeit der Hämodiastase unbeeinflußt lassen, dagegen die Aktivität des Protoplasmas hemmen, die postmortale Glykogenese zu einer sehr langsamen gestalten.

Die Anhänger der sogenannten glykogenen Entartung haben sich beim menschlichen Diabetes an das Vorhandensein von Glykogen in den Nieren gehalten, um zu beweisen, daß es in Elementen auftritt, die normalerweise keines enthalten. Ich muß aber ganz besonders hervorheben, daß die Epithelien der Embryonieren beständig, manchmal aber auch die Nierenepithelien gesunder erwachsener Tiere, wenngleich in äußerst geringen Mengen, Glykogen enthalten; das geht aus den Beobachtungen zahlreicher bewährter Autoren, wie CL. BERNARD, BARFURTH, PASCHUTIN, CRAMER, ABELES, EHRLICH, ROUGET u. a. m. hervor.

In den Nieren mit Glykosurie behafteter Tiere kommt Glykogen häufiger und reichlicher vor, als in denjenigen gesunder Tiere; diese Erscheinung läßt sich leicht erklären, wenn man folgende Beobachtungen berücksichtigt:

1. daß in den Elementen der Nierenepithelien dieselben charakteristischen morphologischen Umänderungen vorkommen, wie in den Leberzellen, d. h. daß bei Vorhandensein von Glykogen geschwollene Zellen mit normalem Kern, aber mit deutlich hervortretendem Cytoplasmanetz auftreten, in dessen Maschen sich eine hyaline, glänzende, glasartige, körnchenarme oder -freie Substanz liegt;

2. daß dieses charakteristische Aussehen rasch verschwindet, sobald die Glykosurie aufhört und sich das Gleichgewicht im Kohlehydratstoffwechsel wieder herstellt;

3. daß diese Erscheinungen im pankreatischen Diabetes einen begrenzten transitorischen Charakter aufweisen, insofern sie von dem Geschick abhängen, welchem die amylogenetische Tätigkeit der meisten Organe entgegengeht; in der Tat stößt man eher im Anfang der Krankheit auf Glykogen, während bei schweren fortgeschritteneren Fällen die Nierenepithelien keine Spur von amylogenetischer Tätigkeit aufweisen;

4. daß im Gegensatz zu echten Entartungsprozessen keine eigentlichen Kern- und Protoplasmaalterationen auftreten, und daß im Gegensatz zu Infiltrationsprozessen manchmal in den Organen, die Nieren inbegriffen, Glykogen in ungewöhnlich großen Mengen vorhanden ist, ohne daß diese Mengen mit denjenigen des zirkulierenden Glykogens in Zusammenhang gebracht werden können;

5. daß im Blutkreislauf sich gewöhnlich Glykose befindet, und daß das in den Organen enthaltene Glykogen aus einem Synthese- und Polymerisationsprozeß herstammt, welcher der metabolischen Aktivität der betreffenden Elemente zuzuschreiben ist.

Diese Tatsachen allein beweisen bereits, daß man auch bei den Nieren weder an eine glykogene Entartung noch an eine Infiltration denken kann, daß es sich vielmehr auch hier um die Exaltation einer glykogenproduzierenden Aktivität handelt, die in den Epithelien der Embryoniere beständig vorkommt, in denjenigen der erwachsenen Niere jedoch sich auf wenige Elemente beschränkt oder auch ganz fehlt; aber die Fähigkeit, Glykogen zu bilden, behalten die Elemente bei, um sie im Notfall wieder zum Ausdruck zu bringen, d. h. dann, wenn es sich darum handelt, als funktioneller Ersatz, als vikariierende Funktion für andere Organe einzuspringen, und zwar für diejenigen Organe, die nicht mehr imstande sind, die bis dahin verrichtete spezielle Arbeit weiterzuführen, entweder infolge zu großer Ausnutzung oder infolge Einbuße der oben erwähnten zur Erhaltung des Stoffwechselgleichgewichtes durchaus notwendigen speziellen Arbeit. Man füge diesen Betrachtungen noch hinzu, daß Trambusti (308), R. und A. Monti (309) und Ferrata (310—311) bewiesen haben, daß auch die Nierenzellen der hibernierenden Tiere während des Winterschlafes ein anderes Aussehen haben als während der wachenden Periode.

Eine weitere Tatsache bekräftigt diese Theorie über das Glykogen in den Nierenepithelien. Ich habe nämlich öfters bemerkt, daß nach Entfernung des Glykogens aus den Schnittpräparaten mitels Auswaschung in Wasser eine glänzende, glasartige Substanz in den Zellen zum Vorschein kommt, deren Menge parallel mit derjenigen des Glykogens variiert; ist aber wenig Glykogen vorhanden, so wird sie von den anderen Produkten der Zellenaktivität und den anderen Bestandteilen der Zelle verdeckt und ist dann schwer zu entdecken. Wenn man mittels eines Mechanismus, dessen physiologische Natur sicher ist, d. h. mittels Verabreichung von Kohlehydraten die glykogenetische Aktivität der Leberzelle anregt, nimmt die oben erwähnte glasartige Substanz bedeutend zu, so daß der Nachweis ihres Vorhandenseins, dank ihrer Affinität für Färbemittel, auf mikrochemischem Wege leicht auszuführen ist. Stellt man Färbungsversuche mit Hämatoxylin, Eosin, Pikrinsäure, Boraxkarmin, Fuchsin, Anilinschwarz, Bismarckbraun oder mit der Weigert'schen Methode für die Hyalinsubstanz an, so findet

man, daß sie, außer ihren besonderen optischen Eigenschaften, auch, wie die echte Hyalinsubstanz, besondere Farben bevorzugt, nämlich Karmin, Pikrinsäure und Fuchsin. Wir können daraus schließen, daß sie in die Gruppe der Hyalinsubstanzen einzureihen ist und dabei besondere histochemische Eigenschaften besitzt, die sie von den Schwestersubstanzen unterscheidet.

Untersucht man die mikrochemischen Eigenschaften der hyalinen Substanz, die einerseits in den Leberzellen nach Phloridzininjektionen und nach Exstirpation des Plexus coeliacus bei noch bestehender Glykosurie, andrerseits in den Nierenelementen, wenn letztere reichlich mit Glykogen gefüllt sind, auftritt, dann kann man sich überzeugen, daß das glasartige Aussehen von einer Substanz herrührt, die genau dieselben Eigenschaften besitzt, wie man sie in den Leberzellen mit gesteigerter Amylogenese nach ausschließlicher Fütterung mit Milch und Zucker vorfindet. Dadurch tritt das Faktum immer deutlicher hervor, daß das Glykogen ein Erzeugnis der metabolischen Aktivität derjenigen Elemente ist, in denen es vorkommt, und daß es in den Nierenepithelien nur infolge der Rückkehr einer Eigenschaft zu finden ist, die normalerweise herabgesetzt oder erloschen ist, aber unter bestimmten Verhältnissen sich wieder bemerkbar machen kann. Man kann diesen Vorgang mit der Steigerung und dem neuen Erwachen der blutbildenden Eigenschaft vergleichen, die in Organen erwachsener Wesen auftritt, sobald eine schwere Anämie diese Organe zur Wiederaufnahme der sonst nicht mehr stattfindenden Funktion stimuliert.

Das Glykogen ist also ein Produkt der Tätigkeit der Elemente, es wird daher nicht überflüssig sein, wenn ich auf eine wichtige Einzelheit des Mechanismus seiner Entstehung eingehe.

Die Glykogenese ist nicht ein einfacher Vorgang: es entstehen durch sie zwei Substanzen, die gleichzeitig auftreten und parallele Schwankungen aufweisen, aber sich sonst voneinander unterscheiden lassen: die eine, das Glykogen *κατ' ἐξοχήν*, ist in Wasser löslich und in Jodlösungen leicht färbbar; die andere ist unlöslich in Wasser und besitzt außerdem optische und mikrochemische Eigenschaften wie eine ganz spezifische hyaline Substanz: vielleicht entspricht sie der von Ehrlich erwähnten „Trägersubstanz“. Wo Glykogen ist, ist sie auch vorhanden um zuzunehmen, abzunehmen oder zu verschwinden, wenn das Glykogen zunimmt, abnimmt oder verschwindet; wie später noch besser hervorgehoben werden wird, stellt sie jenes Zellprodukt vor, aus welchem in der bereits in Wasser ausgewaschenen Leber successive Glykogen und Glykose entstehen.

Cl. Bernard beobachtete, daß die Glykose, die man aus einer gewaschenen Leber extrahieren kann, von einer in den Zellen zurückgebliebenen Substanz herrühren muß, die er mit Glykogen identifizierte. Dähnhardt befreite zwei Leberstücke ebenfalls von ihrem ganzen

Zucker- und Glykogengehalt und erhielt, nach Anwendung oxydierender Substanzen, neues Glykogen. In dieser Richtung besitzen wir also übereinstimmende Beobachtungen; in den in absolutem Alkohol gehärteten Schnittpräparaten kann man die beiden Substanzen (Glykogen und glasartige Substanz) wahrnehmen, kann aber keine Transformationsversuche vornehmen, da die Einwirkung der Härtungsflüssigkeit jede Aktivität und Umwandlungsfähigkeit der Zellbestandteile zerstört hat.

Nach Konstatierung dieser Tatsachen, daneben auch derjenigen, daß das Glykogen, sei es mittels Auswaschen in Wasser, sei es infolge von Aussetzen eines Leberstückes an die Luft, sich rasch in Glykose umwandelt, halte ich mich zur Annahme berechtigt, daß beide, Glykogen und Glykose von einer wenig oder gar nicht in Wasser löslichen und dem Einwirken der Luft Widerstand leistenden Substanz herrühren, die ihrerseits zu den Produkten des zellulären Metabolismus gehört: es ist die oben besprochene hyaline Substanz, die ich zweckmäßiger „Proglykogen“ nennen möchte. Das beständige Vorhandensein dieser Substanz, da wo Glykogen aufzufinden ist, das parallele Variieren ihrer Menge mit derjenigen des Glykogens, die Leichtigkeit mit welcher man einerseits ihre Zunahme unter denselben Verhältnissen erwirkt, unter welchen die amylogenetische Tätigkeit sich steigert, andrerseits sie zum Schwinden bringt, sobald man die Tiere in solche Verhältnisse bringt, daß sie das Glykogen aus ihren Geweben verlieren — dies alles läßt uns der Bedeutung dieser Substanz nahe treten. Ihr Verhalten zu den jodhaltigen Lösungen oder Mischungen, sowie ihre Entstehungsweise führen uns zur Annahme, daß sie, was ihren chemischen Wert anbelangt, einem ersten Stadium des Glykogens entspricht, ein Kohlehydrat darstellt, das im Anfangsstadium seiner Umwandlungen an die Eiweißkörper der Zelle noch gebunden ist.

Nach den bisherigen Beschreibungen und Deutungen, besonders in Anbetracht der Tatsache, daß die Erzeugung von Glykogen und Proglykogen ein charakteristisches Aussehen derjenigen Elemente, die diese Substanzen zubereiten, entspricht, muß man sofort an die verschiedenen Strukturveränderungen denken, die, mit den wechselnden funktionellen Stadien einhergehend, an so vielen Drüsenelementen bereits studiert worden sind. Wie z. B. an den sekretorisch tätigen Elementen des Pankreas die mit der Elaboration prozymogener und zymogener Substanzen (woraus die bekannten Enzyme der äußeren Sekretion des Pankreas entstehen) einhergehenden Strukturveränderungen näher beschrieben worden sind, ebenso muß man für die leber- und die anderen zuckerbildenden Zellen annehmen, daß sie während der Zubereitung von Proglykogen und Glykogen ein besonderes Aussehen, eine besondere funktionelle Struktur gewinnen.

Die Bedeutung, die ich auf Grund der von mir hergestellten experimentellen Verhältnisse dem Glykogen zuschreibe, indem ich es in

jedem Falle als ein Erzeugnis aktiver amylogenetischer Eigenschaften betrachte, kann man auch auf die anderen hauptsächlichen Vorgänge übertragen, die mit Auftreten von Glykogen in den Gewebselementen einhergehen, nämlich auf die Entzündungen und die Geschwülste.

Daß auch bei Entzündungen das Glykogen synthetischen Vorgängen in den Elementen, die es einschließen, zuzuschreiben ist, das geht aus folgenden Tatsachen hervor: das Glykogen findet man in den Elementen, die aus den Blutgefäßen auswandern, um im Entzündungsherde ihre Schutzfunktionen auszuüben; man findet es in ganz frischen Exsudaten, deren weiße Blutkörperchen sämtliche Einzelheiten eines normalen Baues beibehalten haben; es verschwindet, sobald Protoplasma- und Kernalterationen auftreten; es ist in eiterigen sowie in langsam sich bildenden Exsudaten niemals vorzufinden.

Dasselbe gilt bei Tumoren: man findet Glykogen in den Tumorzellen aber nicht im übrigen Organismus; man findet es ausschließlich in den Tumoren, welche aus denjenigen Elementen zusammengesetzt sind, die normalerweise Glykogen elaborieren, oder aber in Tumoren, welche aus embryonalen Keimen entstanden sind, und es ist bekannt, daß fast sämtliche Gewebe des Embryos amylogenetische Eigenschaften besitzen, man trifft es häufiger in den jüngeren, kräftiger wachsenden Partieen einer Geschwulst und reichlicher in den frischen Metastasen an, als in der primären Lokalisation.

Schlußfolgerung.

Die Resultate der von mir ausgeführten Versuche kann man in folgende Sätze zusammenfassen:

Das Glykogen erscheint stets, auch unter pathologischen Verhältnissen, in Elementen, die es durch ihre eigene metabolische Aktivität hervorbringen; diese Aktivität ist in einzelnen normalen Elementen stark reduziert oder überhaupt verschwunden, kann aber in ihnen wieder auftreten, wenn krankhafte Zustände die normale Glykogenproduktion anderer Elemente beeinträchtigen und somit die Gefahr einer Störung im Kohlehydratstoffwechsel vorliegt. Die normalerweise Glykogen produzierenden Elemente können diese Eigenschaft entweder infolge zu großer Anforderungen an ihre spezielle Tätigkeit oder durch sonstige funktionelle Störungen einbüßen.

Das glasartige, homogene, glänzende Aussehen der glykogenreichen Elemente, unter der Benennung hyaline Degeneration bekannt, hängt mit dem Vorhandensein einer spezifischen hyalinen Substanz zusammen, welche in Begleitung des Glykogens auftritt, und die man, ihren besonderen Eigenschaften zufolge, Proglykogen nennen dürfte.

Literaturverzeichnis.

1) Bernard, Cl., De la présence du sucre dans le foie, Compt. rend. T. 97 p. 247—515 1848.
2) —, Recherches sur une nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux, Würzburg 1853.
3) —, Sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie, Compt. rend. T. 41 p. 461 1855.
4) —, Sur le mécanisme physiologique de la formation du sucre dans le foie, Compt. rend. T. 44 p. 578, p. 1325 1851.
—, Sur une nouvelle fonction du placenta, Compt. rend. T. 48 p. 77 1859.
5) —, Leçons sur la matiere glycogène du foie, Union méd. 26, 35, 38, 54, 56.
6) —, De la matière glycogène considérée comme condition de développement de certains tissus chez le foetus avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie, Compt. rend. T. 48 p. 673 1859.
7) —, Remarques à l'occasion d'une communication de M. Schiff: De la nature des granulations qui remplissent les cellules hépatiques: amidon animal, Compt. rend. T. 48 p. 884 1859.
8) —, De la matière glycogène chez les animaux dépourvus de foie, Mém. soc. biol. 53 1859.
9) —, Evolution du glycogène dans l'oeuf des viseaux, Compt. rend. T. 75 p. 55 1872.
10) —, Sur la formation de la matiere glycogène dans les animaux, Compt. rend. T. 75 p. 59 1872.
11) —, Considérations générales relatives à la glycogenèse animale, Mem. soc. biol. 173 1873.
12) —, Critique expérimentale sur la formation de la matière sucrée dans les animaux, Ann. de phys. et chim. et de phys. VIII. 367 1876.
13) —, Leçons sur le diabète et la glycogenèse animale, Paris 1877.
14) —, Critique expérimentale sur la fonction glycogénique du foie, Compt. rend. T. 84 p. 1201 1877.
15) —, Critique expérimentale sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie, Compt. rend. T. 85 p. 519 1877.
16) —, Leçons sur le phénomène de la vie, Paris 1879.
17) Moleschott, vedi Luciani, Fisiologia dell' uomo, Milano 1900.
18) Lehmann, Compt. rend. T. 40 p. 385 1855.
19) Poggiale, Bullett. de l'Acad. de Med. 17. Ap. 1855.
20) Leconte, Compt. rend. 17. Ap. 1855.
21) v. Mering, Über Diabetes mellitus, Vers. deutsch. Naturf. Bd. 49 p. 128 1878.
22) —, Zur Glykogenbildung in der Leber, Pflüger's Archiv Bd. 14 p. 274 1876.
23) —, Über Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle, Dubois' Arch. p. 413 1877.
24) —, Über Diabetes mellitus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14 p. 405 1888.
25) Kossel, Beitrag zur Physiologie der Kohlehydrate, Arch. f. Physiol. p. 536 1894.
26) Pavy, The influence of diet on the liver, Guy's Hosp. rep. 317 1858.
27) —, On the alleged sugar forming function of the liver, Guy's Hosp. rep. 1864.
28) —, Über das Verhalten der Glykosurie, Deutsche med. Woch. Bd. 12 p. 28 1886.
29) —, Diabetes, New York med. Record 32 XII 367 1887.
30) —, The Craonian lectures on a new departure in diabetes, Brit. med. Journ. 23 1894.
31) —, Die Physiologie der Kohlehydrate, Leipzig 1895.
32) —, The physiology of the carbohydrates, Brit. med. Journ. 111, 454, 521, 584, 648, 783, 1010 1896.
33) —, Sugar formation in alcohol coagulated liver, Journ. of phys. 20 1896.
34) —, On hepatique glycogenesis, Journ. of phys. 22 1898.
35) —, On production of sugar in the liver and its utilisation in the tissues, Brit. med. Journ. 1898.
36) —, An enquiry in the effects on the blood and urine of the intravenous and subcutaneous injections of various carbohydrates, Journ. of phys. 26 1899.
37) Krawkow, Zur Frage über das Vorkommen von Kohlehydraten im tierischen Organismus, Wiener med. Zeit. Nr. 49 1892.

38) Lüthge, Stoffwechselversuch an einem Diabetiker mit spezieller Berücksichtigung der Frage der Zuckerbildung etc., Zeitschr. f. klin. Med. 39 1900.
39) —, Zur Frage der Zuckerbildung im tierischen Organismus, Münch. med. Woch. p. 1601 1902.
40) Blumenthal, Über den Stand der Frage der Zuckerbildung aus Eiweißkörpern, Deutsche med. Woch. p. 814 u. 826 1899.
41) v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893.
42) —, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, Berlin 1898.
43) Chauveau, Sur la transformation de la graisse en hydrate de carbone dans l'organisme des animaux non alimentés, Compt. rend. T. 122 1896.
44) Abeles, Zuckergehalt der Leber, Wiener med. Jahrb. p. 318 1875.
45) —, Verbreitung des Glykogens im tierischen Organismus, Centralbl. f. die med. Wissensch. 1876.
46) —, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens, Wiener med. Jahrb. 1877.
47) —, Zuckergehalt verschiedener Organe im Coma diabeticum, Centralbl. für die med. Wissensch. p. 449 1885.
48) Paschutin, Zur Frage der kohlehydratischen Degeneration der Gewebe, Wratsch Nr. 30 1884.
49) —, Über Kohlehydratentartung der Gewebe, Centralbl. f. die med. Wissensch. p. 689 1884.
50) Cramer, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 p. 36 1887.
51) Luchsinger, Zur Glykogenbildung in der Leber, Centralbl. f. d. med. Wissensch. Nr. 9 1872.
52) —, Zur Glykogenbildung in der Leber, Arch. f. Physiol. Bd. 8 p. 289 1873.
53) —, Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens, I.-D., Zürich 1875.
54) —, Notizen zur Physiologie des Glykogens, Pflüger's Archiv Bd. 18 p. 472 1878.
55) Moriggia, Alcune esperienze intorno al glucosio nell' organismo animale e piu specialmente nel periodo della vita intrauterina, R. Accad. Lincei 1873.
56) Barfurth, Vergleichende histochemische Untersuchungen über das Glykogen, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 25 p. 300 1885.
57) Ehrlich, Über das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und normalen Organismus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6 p. 33 1883.
58) Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber, Würzburg 1859.
59) —, De la nature des granulations qui remplissent le cellules hépatiques: Amidon animal, Compt. rend. T. 48 p. 880 1859.
60) Bock und Hoffmann, Über eine neue Entstehungsweise von Melliturie, Du Bois Reymond's Archive p. 550 1871.
61) —, Über das mikrochemische Verhalten der Leberzellen, Virch. Arch. Bd. 55 p. 201.
62) —, Experimentalstudien über Diabetes, 1874.
63) Heidenhain, Physiologie der Absonderungsvorgänge, Hermann's Handbuch, Leipzig 1883.
64) Kayser, Über mikroskopische Veränderungen der Leberzellen während der Verdauung, Breslauer ärztl. Zeitschr. Nr. 19 1879.
65) Afanassiew, Über anatomische Veränderungen der Leber während verschiedener Tätigkeitszustände, Pflüger's Archiv Bd. 30 p. 385 1883.
66) Langley, Preliminary account of the structure of the cells of the liver and the changes which take place in them under various conditions, Proceed. of the R. Society of London No. 220 20 1882.
67) Lahousse, Recherches experimentales sur l'influence exercée sur la structure du foie par la ligature du canal choledoque, Arch. de Biol. T. VII.
68) —, Contribution a l'étude des modifications morphologiques de la cellule hepatique pendant la sécretion, Arch. de Biol. T. VII.
69) Aducco, Action de la lumière sur la durée de la vie, la perte de poids, la temperature et la quantité du glycogène hépatique et musculaire chez les pigeons soumis au jeûne, Arch. ital. de Biologie Vol. 12 p. 208 1887.
70) Trambusti, Contributo allo studio della fisiopatologia della cellula epatica, Ricerche del laborat d. anat. norm. etc., Roma 1896.
71) Rouget, Des substances amiloïdes et leur rôle dans la constitution des tissus des animaux, Journ. de physiol. T. II p. 320 1859.
72) —, De la substance amilacée amorphe dans les tissus des embryons des Vertébrés e chez les Invertébrés, Compt. rend. 1896.
73) —, Des substances amyloïdes et leur rôle dans la constitution des tissus animaux, Journ. de Physiol. T. II p. 83 et 308 1859.

74) Rouget, Des substance amilacées dans les tissus des animaux spécialement des Articulés, Compt. rend. 1892.
75) —, Les substances glycogènes, Cinquant. de la Soc. de Biol. p. 188, Paris 1899.
76) Luchsinger, Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens, I.-D., Zürich 1875.
77) —, Notizen zur Physiologie des Glykogens, Pflüger's Arch. Bd. 18 p. 472 1878.
78) Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1868.
79) Donnell, Recherches physiol. sur la matière amylacée des tissus foetaux et du foie, Centralbl. f. med. Wiss. Bd. III p. 422 1865.
80) —, Observations on the function of the liver, Dubblin 1865.
81) Czerny, Zur Kenntnis der Glykogenese und amyloiden Entartung, Arch. f. exp Path. u. Pharm. Bd. 31 p. 190.
82) Huppert, Über das Vorkommen von Glykogen im Blut, Centralbl. für Physiol. Bd. VI Nr. 14 p. 394 1892.
83) —, Über das Vorkommen von Glykogen im Blut und Eiter, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 14 p. 144 1894.
84) Best, Über Glykogen, insbesondere seine Bedeutung bei Entzündung und Eiterung, Ziegler's Beiträge 1903.
85) —, Über Glykogen, 4. Verhandl. der deutsch. path. Gesellschaft 1902.
86) Weiss, Zur Statik des Glykogens im Tierkörper, Sitzungsber. der Wien. Akad. Bd. 64 II p. 284 1871.
87) Neumann, Über die Jodreaktion der Knorpel- und Chordazellen, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 14 p. 55 1880.
88) Sotnischewsky, Über die Zusammensetzung des Lungengewebes bei krupöser Pneumonie, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 4 p. 217 1880.
89) Hoppe-Seyler, Glykogen und Lymphkörperchen, Med.-chem. Untersuchungen Heft IV p. 497 1871.
90) —, Beitrag zur Kenntnis der Bez. der Erkrankung des Pankreas zum Diabetes mellitus, Arch. f. klin. Med. Bd. 52 p. 171 1893.
91) Naunyn, Beitrag zur Lehre des Diabetes, Arch. f. experm. Pathol. u. Pharm. Bd. 3 p. 85 1874.
92) —, Der Diabetes mellitus, Nothnagel's Handbuch 1898.
93) Salomon, G., Über das Vorkommen von Glykogen im Blut, Deutsch. med. Woch. 1877.
94) —, Über das Vorkommen von Glykogen im Blut, 1892.
95) Gabritschewsky, Mikroskopische Untersuchungen über Glykogenreaktion im Blut, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 28 p. 272 1891.
96) Livierato, Untersuchungen über die Schwankungen des Glykogengehaltes im Blute gesunder und kranker Individuen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 53 p. 303 1894.
97) Kaminer, Leukocytose und Jodreaktion in Leukocyten, Deutsche med. Woch. Nr. 15 1899.
98) —, Über die Beziehungen zwischen Infektion und Glykogenreaktion der Leukocyten, Centralbl. f. inn. Med. p. 482 1902.
99) Goldberger und Weiss, Die Jodreaktion im Blut und ihre diagnostische Verwertung in der Chirurgie, Wien. klin. Woch. Nr. 25 1897.
100) Katsurada, Über das Vorkommen des Glykogens unter pathologischen Verhältnissen, Ziegler's Beiträge 1902.
101) Schiele, Das Glykogen in normalen und pathologischen Epithelien, I.-D., Bonn 1880.
102) —, Glykogen in der Konjunktiva und Kornea pathologischer Augen, Arch. für Augenheilkunde Bd. 19 p. 277 1888.
103) Langhans, Über Glykogen in pathologischen Neubildungen, Virchow's Archiv Bd. 120 p. 28 1890.
104) —, Über Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten, Virchow's Archiv Bd. 120 p. 120 1890.
105) Lubarsch, Nachweis des Glykogens, Centralbl. f. allg. Path. Nr. 19 1894.
106) —, Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste, Virchow's Archiv Bd. 135 p. 149 1894.
107) —, Glykogendegeneration, J. Lubarsch und R. Ostertag's Ergebnisse Jahrg. I Bd. 2 p. 166 1895.
108) Marchand, Über eine Geschwulst aus quergestreiften Muskelfasern mit ungewöhnlichem Gehalt an Glykogen, Virchow's Archiv Bd. 100 p. 42 1883.

109) Manasse, Zur Histologie und Histogenese der primären Nierengeschwülste, Virchow's Archiv Bd. 145 p. 113 1896.
110) Askanazy, Die bösartigen Geschwülste der in der Niere eingeschlossenen Nebennierenkeime, Ziegler's Beiträge Bd. 14 p. 33.
111) Kocher, Über glykogenhaltige Strumen, Virchow's Archiv Bd. 155.
112) Driessen, Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome, Ziegler's Beiträge Bd. 12 1892.
113) Gatti, Über die von abgesprengten Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste, Virchow's Archiv Bd. 144 p. 467 1896.
114) Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie pathologique, Paris 1902.
115) Brault, Die Glykogenie in den Tumoren. Arch. science méd. No. III—V 1896.
116) Minkowski, Über den Einfluß der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel, Arch. f. experm. Path. u. Pharm. 1885.
117) —, Diabetes mellitus nach Pankreasaffektion, Berl. klin. Woch. Nr. 8 1889.
118) —, Über die Folgen partieller Pankreasexstirpation, Centralbl. für klin. Med. 1890.
119) —. Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas, Berl. klin. Woch. 1892.
120) —, Untersuchung am Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 31 1893.
121) —, Störung der Pankreasfunktion als Krankheitsursache (Diabetes mellitus), Lubarsch u. Ostertag's Ergebnisse der allg. Path. Bd. I 1895.
122) Kaufmann, Recherches expérimentales sur le diabète pancreatique et le mécanisme de la régulation de la glycémie normale, Arch. de physiol. Bd. 27 1895.
123) —, De l'escrétion sucrée pendant le jeûne chez les animaux rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas, Compt. rend. soc. biol. T. 48 1896.
124) —, La formation et la destruction du sucre étudiées comparativement chez les animaux normaux et dépancréatès, Compt. rend. soc. biol. T. 48 1896.
125) Brücke, Über eine neue Methode Dextrin und Glykogen aus tierischen Geweben abzuscheiden, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1871.
126) Külz, Über eine neue Methode das Glykogen quantitativ zu bestimmen, Pflüger's Archiv Bd. 24 90 1881.
127) —, Zur quantitativen Bestimmung des Glykogens, Festschr. f. C. Ludwig-Marburg 1890.
128) Austin, Über die quantitative Bestimmung des Glykogens in der Leber, Virch. Arch. Bd. 150 1897.
129) Fränkel, Darstellung und Bestimmung des Glykogens, Pflüger's Archiv Bd. 55 1893.
130) —, Studien über Glykogen, Pflüger's Archiv Bd. 52 1893.
131) Nasse, Beitr. u. Bemerk. zur Physiologie der Kohlehydrate, Pflüger's Archiv Bd. 14 1877.
132) —, Über Verbindungen des Glykogens nebst Bemerkungen etc., Pflüger's Arch. Bd. 37 1885.
133) Pavy, The quantitative determination of sugar in blood, Journal of Physiol. Vol. 20 1896.
134) Pflüger, Vorschriften zur Ausführung einer quantitativen Glykogenanalyse, Pflüger's Archiv 1903.
135) Best, Über Glykogen, 4. Verhandl. der deutsch. Gesellsch. 1902.
136) —, Über Glykogen, insbesondere seine Bedeutung bei Entzündung und Eiterung. Ziegler's Beiträge 1903.
137) Schmaus, Zur Struktur der Leberzellen, 2. Verhandl. der deutsch. path. Gesellschaft 1900.
138) Schiele, Das Glykogen in normalen und pathologischen Epithelien, I.-D., Bonn 1880.
139) —, Glykogen in der Konjunktiva und Kornea pathologischer Augen, Arch. für Augenheilkunde Bd. 19 1888.
140) Coolen, Contribution a l'étude de l'action physiologique de la phlorizine, Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belg. Bd. 8 1894.
141) —, Étude de l'action des médicaments réputés antidiabétiques sur la glycosurie phlorhizique, Arch. de Pharmacol. Bd. 2 1896.
142) Cremer, Phlorhizindiabetes beim Frosch, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 1893.
143) —, Phlorhizinversuche am Karenzkaninchen, Münch. med. Woch. 1893.
144) —, Notiz über Phlorhizindiabetes, Münch. med. Woch. 1895.
145) —, Besitzt das Phlorhizin einen spezifischen Einfluß auf Milchdrüsenzellen, Münch. med. Woch. 1897 und 1898.

146) Cremer, Chemische und physiologische Studien über das Phlorhizin und verwandte Körper, Zeitschr. f. Biol. Bd. 36 1898.
147) Cremer und Ritter, Phlorhizinversuche am Karenzkaninchen, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 1893.
148) Achard, L'exploration clinique des fonctions rénales et la glycosurie phlorizique, Compt. rend. T. 128 1899.
149) —, Diagnostic de l'insuffisance rénale, Semaine méd. 241 1900.
150) Achard et Delamare, La glycosurie phloridzique et l'exploration des fonctions rénales, Compt. rend. T. 51.
151) Delamare, Glycosurie phloridzique, Thèse, Paris 1899.
152) Kossa, Die Wirkung des Phlorizins auf die Nieren, Zeitschr. f. Biol. Bd. 40 1900.
153) Ouchinsky, Des échanges gazeux et de la calorimétrie chez les chiens rendus glycosuriques, Arch. de méd. experim. Bd. 4 1893.
154) Biedl und Kolisch, Über Phlorhizindiabetes, Verhandl. d. 18. Kongr. f. innere Med. 1900.
155) Kumagava und Miura, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett im Tierkörper, ein Beitrag zum Phlorhizindiabetes im Hungerzustande, Archiv f. Physiol. 1898.
156) Lewandowsky, Zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes, Arch. f. exper. Anat. u. Phys. 1901.
157) Loewy, Zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 47 1902.
158) Lusk, Über Phlorhizindiabetes und über das Verhalten desselben bei Zufuhr verschiedener Zuckerarten und Leim, Zeitschr. f. Biol. Bd. 36 1898.
159) —, Über Phlorhizindiabetes, Zeitschr. f. Biol. Bd. 42 1901.
160) Moritz und Praussnitz, Studien über den Phlorhizindiabetes, Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 1890.
161) Pittinger, Zum Glykogengehalt der Leber von Kaninchen bei Phlorizindiabetes, I.-D., Würzburg 1895.
162) Riva-Rocci, Azione del bagno di aria compressa sul diabete florizinico, Gazz. med. d. Torino 1892.
163) Rosenfeld, Die Fettleber bei Phlorhindiabetes, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28 1896.
164) —, Über Organverfettungen, Wiesbaden 1901.
165) Trambusti e Nesti, Untersuchungen über Phlorhizindiabetes, Ziegler's Beiträge Bd. 14 1894.
166) Paderi, Sul meccanismo d'azione della florizina, Soc. med.-chir., Pavia 1897.
167) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, Berlin 1898.
168) Strümpell, Zur Ätiologie der aliment. Glykosurie und des Diabetes mellitus, Berl. klin. Woch. 1896.
169) —, Trattato di Patologia speciale medica, Vallardi Milano.
170) Schupfer, Dell'influenza di alcuni stati morbosi sull'andam. del diabete, Atti R. Accad. med. Roma 1898.
171) —, L'albuminuria nel diabete ed il diabete renale, Policlinico 1900.
172) Levene, Studies in phlorizin glycosuria, Journal of Physiol. Vol. 17 1894.
173) Barlow, A manual of general pathology, London 1898.
174) Zuntz, Zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes, Dubois' Arch. 1895.
175) —, Zur Frage über den Umfang der zuckerbildenden Funktion in der Leber, Centralbl. f. Phys. Bd. 10 1896.
176) Pappenheim, Die Milzsekretion bei Phlorhizindiabetes, Arch. f. Verdauungskrankheiten Bd. 3 1897.
177) Lancereaux, Sur étiologie et pathogénie du diabète, Gaz. des hopitaux 1895.
178) Ferraro, Nuove ricerche sulle alterazioni degli organi nel diabete mellito, Morgagni 1883.
179) Lemoine et Lannois, Contribution a l'etude des lesions du pancreas dans le diabète, Arch. de méd. experim. 1891.
180) v. Hansemann, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26 1894.
181) Fischer, Über Lipämie und Cholesterämie, sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus, Virchow's Archiv 1903.
182) Guttmann, Beitrag zur Pathologie des Pankreas bei Diabetes, Virchow's Arch. Bd. 172 1903.
183) Opie, The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas, Journal of experim. med. 1901.

184) Opie, Diabetes mellitus associated with hyaline degeneration of the islands of Langerhans of the pancreas, Bull. of the John Hopkins Hosp. Vol. 12 1901.
185) —, On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the Islands of Langerhans and to diabetes mellitus, Journ. of experim. med. Vol. 5 1901.
186) —, The relation of diabetes mellitus to lessions of the pancreas, hyaline degeneration of the islands of Langerhans, Journ. of experim. med. Vol. 5 1901.
187) Herzog, Zur Histopathologie des Pankreas beim Diabetes mellitus, Virchow's Archiv Bd. 168 1902.
188) Weichselbaum und Stangl, Zur Kenntnis der feineren Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus, Wien. klin. Wochenschr. Bd. 14 1901.
189) Martinotti, Sull' estirpazione del pancreas, R. Accad. med. Torino 1888.
190) —, Sui fenomeni consecutivi all' estirpazione del pancreas, R. Accad. med. Torino 1888.
191) de Dominicis, Studi sperimentali intorno agli effetti dell' estirpazione del pancreas negli animali, Giorn. internaz. sc. med. 1889.
192) —, Noch einmal über Diabetes pancreaticus, Münch. med. Woch. 1891.
193) —, Recherches expérimentales sur le diabète par suite de l'ablation du pancréas, Arch. ital. de biol. Vol. 16 1891.
194) —, Sur la pathogénie du diabète sucré, Compt. rend. T. 45 1893.
195) —, Versuche über Glykosurie und den Diabetes nach Pankreasexstirpation, Wien. med. Woch. 1898.
196) v. Mering und Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation, Arch. f. experim. Path. u. exper. Pharm. Bd. 26 1889.
197) Lepine, Rapports entre le diabète et les lesions du pancréas, Lyon médicale 1889.
198) —, Sur la pathogénie du diabète, Annales de médecine 1891.
199) —, Die Beziehungen des Diabetes zu Pankreaserkrankungen, Wiener medizin. Presse 1892.
200) —, Sur l'hyperglycémie et la glycosurie comparées consécutives à l'ablation du pancréas, Compt. rend. T. 121 1895.
201) Remond, Contribution a l'étude du diabète pancreatique, Gaz. des Hôp. 1890.
202) Hedon, Note sur la production du diabète sucré après l'extirpation du pancréas, Société de Biol. Vol. 42 1890.
203) —, Extirpation du pancréas, diabète sucré expérimental, Arch. de méd. 1891.
204) —, Sur les phénomènes consécutifs à l'altération déterminés experimentalement par une injection dans le canal de Wirsung, Compt. rend. soc. biol. T. 43 1891.
205) —, Note sur la production de la glycosurie et de l'azoturie après l'extirpation totale du pancréas, Compt. rend. soc. biol. T. 43 1891.
206) —, Greffe soucoutanée du pancréas, Compt. rend. soc. biol. T. 44 1892.
207) —, Sur la pathogénie du diabète pancréatique, Compt. rend. soc. biol. T. 44 1892.
208) —, Sur la consommation du sucre chez le chien après l'extirpation du pancréas, Arch. f. Physiol. Bd. 25 1893.
209) —, Influence de la piqûre du plancher du quatrième ventricule chez les animaux rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas, Arch. de phys. Vol. 26 1894.
210) —, Action de la phloridzine chez les chiens diabétiques par l'extirpation du pancréas, Compt. rend. soc. biol. 49 1897.
211) de Renzi e Reale, Über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas, Berl. klin. Woch. 1892.
212) Gaglio, Sul diabete che segue all' estirpar del pancreas, Rif. medica VII 1891.
213) Bruschini, Sulla origine e cura del diabete mellito, Rif. medica 1890.
214) Capparelli, Studî sulla funzione del pancreas e sul diabete pancreatico, Atti dell' Accademia Gioenia Catania 1892.
215) —, Über die Funktion des Pankreas, Biol. Centralbl. 1893.
216) —, Sur le diabète pancréatique expérimental, Arch. ital. de biol. T. 21 1894.
217) Boccardi, Ricerche anatomo-patologiche sugli animali privati del pancreas, Rif. med. 1890, Arch. ital. d. biol. 1890.
218) Harley, Pathogenesis of pancreatic diabetes, Brit. med. Journ. 1892.
219) Sandmeyer, Über die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hund, Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 1892.
220) —, Über die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund, Zeitschr. f. Biol. Bd. 31 1894.
221) Schabad, Über den klinischen und experimentellen Diabetes mellitus pancreaticus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24 1894.

222) Weintraud, Über den Pankreasdiabetes der Vögel, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 34 1894.
223) —, Untersuchungen über den Stoffwechsel im Diabetes mellitus und zur diätetischen Therapie der Krankheit, Bibl. med. H. 1 1893.
224) —, Über die Ausscheidung von Aceton, Diacet-Oxybuttersäure beim Diabetes mellitus, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 34 1893.
225) Seelig, Beitrag zum Diabetes pancreaticus, Berl. klin. Woch. 1893.
226) Vanni, Sugli effetti dell' estirpazione del pancreas, Arch. di clin. med. 1894.
227) Berger, Exper. Beiträge zum Pankreasdiabetes beim Hund, I.-D., Halle 1901.
228) Aldehoff, Tritt bei Kaltblütern nach Pankreasexstirpation Diabetes mellitus ein, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 1892.
229) Marcuse, Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21 1894.
230) Cavazzani, Fr., Le funzioni del pancreas ed i loro rapporti colla patogenesi del diabete pancreatico, Venezia Nodari 1892.
231) —, Contributo allo studio delle alterazioni consecutive alla estirpazione del pancreas, Lavori d. fisiol., Ist. de Padova 1892—93.
232) Thiroloix, Greffe pancréatique souscoutanée, Bull. soc. anat. 1892.
233) —, Étude sur les effets de la suppression lente du pancréas, Soc. de Biol. 1892.
234) —, Le diabète pancréatique, Gaz. des Hôp. 29 1893.
235) Dutto, Il diabete pancreatico, Boll. R. Accad. med. Roma 1895.
236) Armanni in Cantani Patologia eteropia del ricambio materiale, Napoli 1875.
237) Ebstein, Über Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1881.
238) Fichtner, Zur pathologischen Anatomie der Nieren beim Diabetes mellitus, Virchow's Archiv 1888.
239) Benecke und v. Hansemann citati da Fischer.
240) Foà, Sull' infiltrazione grassa, Il Policl. Sez. prat. fasc. 57 1903.
241) Ssobolew, Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse, Virchow's Arch. 168 1902.
242) Lepine, Über Entstehung und Verbreitung des tierischen Zuckerferments. Leipziger Arbeiten 1879.
243) —, Das normale Vorkommen eines den Zucker zerstörenden Ferments im Chylus, Compt. rend. T. 110 1890.
244) —, Des travaux recents relatifs à la pathogénie de la glycosurie et du diabète, Arch. de méd. expérim. 1892.
245) —, Sur le ferment pepto-saccharifiant, Compt. rend. 1892.
246) —, Sur la production de sucre dans le sang aux dépens des peptones, Compt. rend. T. 115 1892.
247) —, Sur le pouvoir pepto-saccharifiant du sang et des organes, Acad. de méd. 1893.
248) —, Sur la production du ferment glycolytique, Compt. rend. Acad. des sciences 1895.
249) Lepine et Barral, Sur le pouvoir glycolytique du sang et du chyle, Compt. rend. T. 110 1890.
250) —, Sur le pouvoir glycolytique du sang chez l'homme, Compt. rend. T. 112 1891.
251) —, Über die Zerstörung des Blutzuckers in vitro, Compt. rend. T. 112 1901.
252) —, Sur les variations des pouvoirs glycolytiques et saccharifiants du sang, Compt. rend. Accad. d. sc. 1891.
253) —, De la glycolyse hématique apparente et réelle et sur une methode etc., Compt. rend. T. 112 1891.
254) —, Sur la question du ferment glycolytique, Compt. rend. T. 112 113 1891.
255) —, Sur la glycolyse du sang contenu dans une reine fermée à ses deux bouts, Compt. rend. 1892.
256) Arthus, Sur le ferment glycolytique, Compt. rend. T. 43 1891.
257) —, Glycolyse dans le sang et ferment glycolitique, Arch. de physiol. 1892.
258) Colasanti e Bonanni, Il cambio materiale nel diabete pancreatico, Ricerche dell' Istit. di farmacol. sperim. Roma 1899.
259) Livierato, Untersuchungen über die Schwankungen des Glykogengehaltes im Blute gesunder und kranker Individuen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 53 1894.
260) Leo, Über den respiratorischen Stoffwechsel beim Diabetes mellitus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19 1890.
261) —, Über den respiratorischen Stoffwechsel beim Diabetes mellitus, Zeitschr. f. klin. Med. 1891.
262) —, Über den Gaswechsel beim Diabetes mellitus, Verhandl. des 8. Kongr. f. inn. Med. 1899.

263) Weintraud und Laves, Über den respiratorischen Stoffwechsel bei Diabetes mellitus, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 19 1894.
264) —, Über den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreasexstirpation, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1894.
265) Schmoll, Experimentelle Beiträge zur Therapie des Diabetes, Diss. Basel 1896.
266) Simacek, Über die Isolierung hydrolytischer Enzyme aus dem Pankreas und sein glycolytisches Vermögen, Centralbl. f. Phys. Bd. XVIII 1903.
267) Chauveau et Kaufmann, La glycose, le glycogène, la glycogénie en rapport à la production de la chaleur et du travail mecanique dans l'économie animale, Compt. rend. soc. biol. 1886.
268) —, Experiences pour la détermination du coéfficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail, Compt. rend. 1881.
269) —, Conséquences physiologiques de la détermination de l'activité spécifique des échanges etc., Compt. rend. 1887.
270) —, Le pancréas et les centres nerveuses régulateurs de la function glycémique, Mémoires de la Soc. biol. 1893.
271) —, La dépense glycosique entrainée par le mouvement nutritif dans les cas d'hyperglycémie provoqués expérimentalement, Compt. rend. de l'Accad. des scienc. 1893.
272) —, Sur la pathogénie du diabète, Compt. rend. Soc. biol. 1893.
273) Cantani, Über Diabetes mellitus, Deutsch. med. Wochenschr. 1889.
274) Arthaud et Butte, Glykosurie expérimentale à la suite des lésions du nerf vague, Compt. rend. 1888.
275) —, Recherches sur les effets produits par la séction des vagues au desous du diaphragme, Compt. rend. 1889.
276) Levene, Die zuckerbildende Funktion des N. vagus, Centralbl. f. Physiol. Bd. 17 1894.
277) Morat et Dufourt, Les nerfs glycosécréteurs, Arch. de physiol. 1894.
278) —, Action de nerf pneumogastrique sur la glycogénèse, Arch. de physiol. 1895.
279) Budge, Anatomische und physiologische Untersuchungen über die Funktion des Plexus coeliacus et mesentericus, Corol. Akad. d. Natur. 1860.
280) Adrian, Über die Funktion des Plexus coeliacus et mesentericus, Eckard's Beiträge 1863.
281) Lamansky, Zeitschrift f. rat. Medizin 1866.
282) Lustig, Sugli effetti dell' estirpazione del plesso celiaco, Arch. per le sc. mediche 1889, Arch. ital. de biol. Vol. 12.
283) —, Ulteriori ricerche sperimentali sulle funzioni del plesso celiaco, Arch. per le sc. mediche 1890.
284) Lustig et Oddi, Sur quelques recents recherches touchant l'acétonurie et la glycosurie expérim., Arch. ital. de biol. Vol. XVII 1892.
285) Peiper, Studien über die Folgen der Ausrottung des Plexus coeliacus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 17 1890.
286) Viola, Sur la prétendue acétonurie produit par l'exportation du plexus coeliacus, Arch. ital. de biol. 1892
287) Trambusti, Beitrag zur Kenntnis der glykogenen und hyalinen Metamorphose infolge von Exstirpation des Plexus coeliacus, Centralbl. f. allg. Pathol. 1892.
288) Marrassini, Dei fenomeni consecutivi all' estirpazione del plesso celiaco, Arch. per le sc. mediche 1903.
289) Cavazzani E., Über die Veränderungen der Leberzellen während der Reizung des Plexus coeliacus, Pflügers Archiv 1892.
290) Cavazzani (Fr.), A proposito dei nervi glico-secretori, Gazzetta degli. osped e delle clin. 1894.
291) Bonome, Sull' importanza delle alterazioni del plesso celiaco nella cirrosi epatica dell' uomo, Ricerche di biologia per il XXV° Anniversario cattedratico di P. Albertoni Bologna 1901.
292) Zinn, Experimentelle Beiträge zur Glykogen- und Zuckerbildung in der Leber. Diss. Erlangen 1811.
293) Konikoff, Über den Einfluß gewisser Agentien auf die Menge des Glykogens in der Leber, Jahresber. der Tierchemie 1876.
294) Langendorff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber, Dubois' Arch. 1886.
295) —, Zur Erklärung des Curare-Diabetes, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1891.
296) —, Der Curare-Diabetes, Dubois' Arch. 1897.
297) Moszeick, Mikroskopische Untersuchungen über den Glykogenansatz in der Froschleber, Pflüger's Archiv Bd. 43 1888.

298) Baum, Die morphologisch-histologischen Veränderungen in den ruhenden und tätigen Leberzellen, Deutsch. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 12 1886.
299) Martinelli, Sulle alterazioni delle cellule epatiche nel diabete sperimentale, Riforma medica 1898.
300) Montuori, Azione della corrente elettrica sulla glicogenesi epatica 1891.
301) —, Sull' importanza del fegato nella produzione del diabete, Arch. ital. de biol. 1895.
302) —, Sur l'action glycoinibitrice de la secretion pancreatique, Arch. ital. de biol. 1895.
303) —, Sur l'origine du sucre hépatique, Arch. ital. de biol. 1896.
304) Paton, On hepatic glycogenesis, Proceed. royal soc. 1894.
305) —, Über das Verhalten des Glykogens in der Leber, Transact. of the roy. soc. London 1895.
306) —, A further study to hepatic glycogenesis, Journ. of phys. 1898.
307) —, Some observations on the mode of conversion of glycogens to glucose in the liver, Journ. of Phys. 1899.
308) Trambusti, Untersuchungen über den Mechanismus der Sekretionen und Exkretionen der Nierenzellen im normalen und pathologischen Zustande, Centralbl. f. allg. Path. u. path Anat. 1899.
309) R. e A. Monti, Su l'epitelio renale delle marmotte durante il sonne, Verhandlg. d. „Anatom. Gesellsch.“ Pavia 1900.
310) Ferrata, Alcune particolarità istologiche sulla capsula del Bowmann in via di sviluppo, Accad. med. chir. Parma 1903.
311) —, Contributo allo studio della fisiologia del rene, Riforma medica Anno XIX 1903.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel X.

Fig. 1. Leber des Hundes Nr. 6 (Phloridzininjektionen). Stark glykogenhaltige Leberzellen. In absolutem Alkohol gehärtetes und mit Jodgummi gefärbtes Präparat. Koristka Ok. 3 Ob. 7*.

Fig. 2. Leber des Hundes Nr. 6 (Phloridzininjektionen). Geschwollene Leberzellen mit deutlichem Spongioplasma, hyalinem Paraplasma und normalem Kern. In absolut. Alkohol gehärtetes und mit Hämatoxylin (Ehrlich) und Eosin gefärbtes Präparat. Koristka Ok. 3 Ob. 7*. Dieselbe Struktur zeigen die Leberzellen des Hundes Nr. 18 (Milch- und Zuckerfütterung).

Fig. 3. Leber des Hundes Nr. 11 (totale Pankreasexstirpation). Verkleinerte Leberzellen ohne Glykogen. In absol. Alkohol gehärtetes, mit Jodgummi gefärbtes Präparat. Koristka Ok. 3 Ob. 7*.

Fig. 4. Leber des Hundes Nr. 11 (totale Pankreasexstirpation). Verkleinerte Leberzellen mit dicht gekörntem Cytoplasma und nicht sichtbarem Spongioplasma. In Alkohol gehärtetes und mit Hämatoxylin (Ehrlich), Eosin gefärbtes Präparat. Koristka Ok. 3 Ob. 7*. Dieselbe Struktur stellen die Leberzellen des Hundes Nr. 22 nach 16 Hungertagen dar.

Fig. 5. Niere des Hundes Nr. 10 (totale Pankreasexstirpation). Henlesche Schleifen mit glykogenhaltigem Epithel. In absol. Alkohol gehärtetes, mit Jodgummi gefärbtes Präparat. Koristka Ok. 3 Ob. 7*.

Fig. 6. Niere des Hundes Nr. 10 (totale Pankreasexstirpation). Epithel der Henle'schen Schleifen mit hyalinem Protoplasma, deutlichem Spongioplasma, gut erhaltenem Zellenrand und normalem Kern. In absol. Alkohol gehärtetes, mit Hämatoxylin (Ehrlich) und Eosin gefärbtes Präparat. Koristka Ok. 3 Ob. 7*.

Fig. 7. Leber des Hundes Nr. 18 (Milch und Zuckerfütterung). Geschwollene Leberzellen mit homogenem Cytoplasma und normalem Kern. In absol. Alkohol gehärtetes und mit Boraxkarmin-Mayer gefärbtes Präparat. Koristka Ok. 3 Ob. 7*.

XII.

Uber seltenere Erkrankungsformen der Bronchien nach Masern und Keuchhusten.

(Fibrinbildung in der Bronchialwand, multiple Bronchiektasieen.)

Von

Dr. Georg Jochmann, und **Dr. Moltrecht,**

Assistenzarzt der medizinischen Universitäts-klinik Breslau, früher Assistenzarzt am Hamburg-Eppendorfer Krankenhause.

früher Assistenzarzt am Hamburg-Eppendorfer Krankenhause.

Aus dem allgemeinen Krankenhause Hamburg-Eppendorf, mediz. Abteilung, Oberarzt Dr. Rumpel.

Hierzu Tafel XI und XII.

Unter den vielen Fällen von Bronchopneumonie nach Masern und Keuchhusten, die wir im allgemeinen Krankenhause zu Hamburg-Eppendorf klinisch und autoptisch zu beobachten Gelegenheit hatten, stießen wir auf einige Formen, die wegen ihres ungewöhnlichen anatomischen Befundes von Interesse sind und die deshalb kurz geschildert werden sollen.

Ehe wir auf die von uns erhobenen makroskopischen und mikroskopischen Befunde näher eingehen, die als Abweichungen von der gewöhnlichen Form der Kinder-Bronchopneumonie aufzufassen sind, sei nur kurz an den gewöhnlichen in der Regel vorkommenden Typus erinnert, den wir hier außerordentlich häufig sehen und im Schnitt studieren konnten. Dieser Typus, wie er seit Bartels' und v. Ziemssen's Schilderungen besonders von Kromayer und später von Steinhaus beschrieben wurde, ist etwa folgender:

Das makroskopische Bild der Oberfläche der Lungen bildet meist ein außerordentlich buntes Aussehen. Blaue unter dem Niveau der Oberfläche liegende atelektatische Partieen wechseln ab mit leicht vorgewölbten, höckerigen, derben, bronchopneumonischen Infiltrationen von bald dunkelroter, bald graugelblicher, bald gelber Farbe und ver-

schiedenster Größe. Bisweilen sind ganze Lappen, besonders die Unterlappen infiltriert. Der Rand der Lunge ist häufig emphysematös, von rosa bis grauweißer Farbe. Auf der Pleura sieht man dort, wo die Lungeninfiltration die Oberfläche erreicht, meist zarte graue Fibrinschleier. Zahlreiche Ecchymosen in Gestalt roter Punkte von Stecknadelkopf- bis Halblinsengröße tragen zu der Buntheit des Bildes bei.

Auch die Schnittfläche ist außerordentlich bunt marmoriert.

Die pneumonisch infiltrierten Partieen sind von herabgesetztem Luftgehalt, von Stecknadelkopf- bis Walnußgröße, prominieren leicht über die Schnittfläche und sind unregelmäßig konturiert. Ihre Farbe ist graurot oder gelblichgrau, das Zentrum häufig von gelber Färbung, namentlich dort, wo ein quer- und längsgetroffener Bronchus in der Mitte liegt. Die atelektatischen Partieen erscheinen tief blaurot und sind luftleer. Außerdem sieht man häufig innerhalb lufthaltiger zinnoberroter Lungenpartieen zahlreiche miliare, die Bronchioli umgebende gelbliche Herdchen, die nach Kromayer und Steinhaus besonders charakteristisch sind für die Masernpneumonie und peribronchialen interstitiellen Entzündungsherden entsprechen.

Das mikroskopische Bild der Masernpneumonie läßt nach Kromayer drei verschiedene Herde unterscheiden.

Bei den Herden der ersten Gruppe sind die erweiterten Alveolen mit Rundzellen, abgestoßenen Epithelien, Blut und Fibrin gefüllt. Die Alveolenwände sind nicht besonders kernreich, das peribronchiale Bindegewebe ist nur von wenigen Rundzellen durchsetzt. Entstanden sind solche Herde nach Kromayer durch Verlegung eines kleinen oder kleinsten Bronchus mit nachfolgender Atelektase und Entzündung oder durch direkte Verschleppung von infektiösem Material bis in die Alveolen ohne oder mit Verstopfung des Bronchus.

In den Herden der zweiten Gruppe sind interstitielle Prozesse in gleicher Ausdehnung wie die parenchymatösen vertreten. Das peribronchiale Bindegewebe ist stark vermehrt und sehr reich an Kernen. Ebenso ist das Bindegewebe der Alveolarsepten kernreich und stark verbreitert, oft so, daß das Lumen der Alveolen verengt wird. In den Alveolen findet sich ein entzündliches Exsudat und zwar überwiegend aus Rundzellen bestehend. Eine besondere Eigentümlichkeit dieser Herde aus der zweiten Gruppe ist die Bildung von Riesenzellen und das Auftreten der Friedländer'schen atypischen Epithelwucherungen.

Die dritte Gruppe der lobulären Herde, die aus kleinsten miliaren Herdchen besteht, ist am häufigsten vertreten. Die Wand des in der Mitte des Herdchens gelegenen Bronchiolus und sein Bindegewebe sind von mehrkernigen Rundzellen infiltriert. Diese Infiltration setzt sich, allmählich schwächer werdend, auf die angrenzenden Alveolarwände fort. Die Alveolen enthalten anfangs kein Exsudat. Bei Zunahme der Infiltration des Bindegewebes und der Alveolenwand beginnt eine Abstoßung

der Alveolarepithelien und eine Auswanderung von Leukocyten in die Alveolarräume, so daß im weiteren Verlauf eine vollständige Hepatisation der betreffenden Partieen zustande kommt. Durch fortschreitende Füllung der Alveolen und Vermehrung des Bindegewebes sowie durch Konfluenz mit benachbarten Herden gehen die Herde der dritten Gruppe in die der zweiten Gruppe über.

Ergänzt und erweitert wird diese Beschreibung durch die Schilderung von Steinhaus, der eine gute Darstellung des mikroskopischen Bildes bietet, die im wesentlichen mit den von uns gesehenen Bildern bei der gewöhnlichen Form der Bronchopneumonie nach Masern übereinstimmt. Danach unterscheidet man einen akuten peribronchialen Herd und einen mehr chronischen Herd im Sinne der interstitiellen Peribronchitis.

Bei dem akuten Herd ist das Lumen des Bronchiolus erfüllt mit Leukocyten und in der Zahl dagegen zurücktretenden einkernigen Lymphocyten. Die Wand ist durchsetzt von einer großen Zahl von Zellen, so dicht, daß man faseriges Bindegewebe überhaupt nicht erkennt. In dem Bindegewebe der Schleimhaut und im peribronchialen Gewebe sieht Steinhaus vier verschiedene Zellarten: die Bindegewebszellen mit stäbchenartigen Kernen, Leukocyten, großkernige Fibroblasten und vereinzelte Lymphocyten.

In den Alveolen der Umgebung des Bronchiolus findet man Leukocyten, rote Blutkörperchen, vereinzelte desquamierte Epithelien und Fibrin. Besonders auffällig ist nach Steinhaus die Vermehrung des Interstitiums der Alveolen. Auch wir konnten fast stets einen auffälligen Kernreichtum und eine Verdickung der Alveolarsepten beobachten. Der Inhalt der Alveolen besteht aus roten Blutkörperchen, viel Leukocyten, desquamierten Epithelien und Fibrin, das in nächster Nähe des Bronchiolus am reichlichsten ist.

Bei dem mehr chronischen Herd, der jenen kleinen miliaren Knötchen im lufthaltigen Parenchym entspricht, sieht man in der Mitte einen Bronchiolus mit meist intaktem Epithel und wenig zellreicher Submukosa. Nach außen davon im peribronchialen Gewebe herrscht ein großer Zellreichtum, meist aus Lymphocyten, Fibroblasten und einigen stäbchenförmigen Bindegewebskernen bestehend. Die Septen der Alveolarwände sind verdickt und zellreich, aber innerhalb der Alveolen findet sich kein Exsudat. Die interstitiellen Herdchen entstehen nach Steinhaus durch Übertritt der Entzündungserreger in die Lymphbahnen der Umgebung, wodurch die Lymphfollikel sich vergrößern und ein Reiz ausgeübt wird, der zur Wucherung in den Interstitien führt.

Abweichend von diesem soeben geschilderten gewöhnlichen Typus der Kinder-Bronchopneumonie waren folgende von uns beobachtete Fälle.

I. Bei dem ersten Fall handelt es sich um einen $2^1/_4$ jährigen Jungen, der im Anschluß an Masern mit starkem Husten und Fieber erkrankt war und deshalb von den Eltern ins Krankenhaus gebracht wurde.

Der klinische Befund und Verlauf war kurz folgender:

Schlecht genährtes Kind. Rhachitis mäßigen Grades. Konjunktiven injiziert. Nasenschleimhaut mit dicken Borken bedeckt. Rachen frei. Keine Ödeme, Exantheme oder Drüsenschwellungen. Temperatur 38° C.

Dyspnoe; leichtes Einziehen der Thoraxteile. Drei- bis viermal am Tage typische Keuchhustenanfälle. Wenig Auswurf.

Die Lungengrenzen stehen tief, sind gut verschieblich. Nirgends deutliche Dämpfung. Über beiden Lungen diffus verteilte Rasselgeräusche, Giemen und Pfeifen. Rechts hinten oben rauhes verschärftes Atmen, feuchtblasiges Rasseln.

Herz: innerhalb normaler Grenzen, Töne rein. Beschleunigte Herzaktion.

Abdomen: mäßig aufgetrieben. Milz: palpabel.

Leber unter dem Rippenbogen fühlbar. Urin frei von Eiweiß. Durchfälle.

Nachdem in den ersten 2 Wochen der Befund im wesentlichen dem Anfangsstatus entsprach, stellte sich höheres Fieber ein, das sich zwischen 39° und 40° C hielt. Der Befund war dabei folgender. Die ganze rechte Lungenseite ist stark gedämpft, auf der ganzen rechten Seite hinten Bronchialatmen und großblasiges Rasseln. Links hinten unten abgeschwächter Perkussionsschall, mittelblasige Rhonchi, verschärftes Vesikuläratmen. Rechts vorn überall viel mittelblasige Rasselgeräusche. Die rechte Thoraxhälfte bleibt bei der Atmung zurück.

Etwa drei Keuchhustenanfälle pro die.

Während der nächsten 2 Wochen trat eine wesentliche Änderung des objektiven Lungenbefundes nicht ein. Der Puls war klein, meist um 120, die Atmung sehr beschleunigt, Fieber stets um 40° C.

In den letzten Tagen sank die Temperatur zeitweise unter die Norm. Der Tod erfolgte unter zunehmender Herzschwäche.

Bei der Sektion der Lungen bot sich folgender makroskopischer Befund: Die Oberfläche zeigte keine besonderen Abweichungen von dem bekannten bunt mamorierten Aussehen der Masernpneumonie. Neben normal gefärbten lufthaltigen Partieen größere und kleinere leicht vorgewölbte graue bis graugelbe Infiltrationsbezirke, eingesunkene blaue atelektatische Partieen und zahlreiche Ecchymosen. Die Pleura des linken Oberlappens ist größtentheils glatt und spiegelnd. Über der Spitze sowie an einigen anderen infiltrierten Stellen finden sich leichte graue Fibrinschleier. Der größte Teil des Oberlappens ist derb infiltriert. Die Pleura des linken Unterlappens ist in ganzer Ausdehnung

stark getrübt und von grauweißen Fibrinfetzen bedeckt. Der Luftgehalt des Unterlappens ist fast gänzlich aufgehoben.

Auf der Schnittfläche (Taf. XI Fig. 1) sind die Lumina fast sämtlicher im Schnitt getroffener Bronchien bis zur Peripherie der Lunge hin stark erweitert. Die Bronchialwand ist dabei unregelmäßig verzogen, zum Teil wie angefressen. Die unmittelbare Umgebung solcher klaffender Lumina wird gebildet von grauweißen infiltrierten Partieen, die sich wie ein Hof um die Bronchialwand herumziehen und mitunter mit ähnlichen peribronchialen Herden der Nachbarschaft konfluieren. Zwischen solchen bronchiektatischen und peribronchitischen Partieen sieht man wieder Lungenbezirke von hellroter Farbe und normalem Luftgehalt, ferner einzelne wenige luftleere atelektatische Partieen von blauer Farbe. Dort, wo einzelne Bronchien in der Länge getroffen sind, erkennt man, daß die Erweiterung nicht nur kurze Partieen der Bronchialwand einnimmt, sondern daß die Bronchien meist auf weite Strecken hin erweitert sind. Auch im linken Unterlappen ist der größte Teil der Bronchien stark erweitert und am Rande wie ausgenagt. Der hellgrau gefärbte Infiltrationsbezirk in der Umgebung der Bronchien hebt sich mitunter als grauweißer Wall scharf gegen die hellrote lufthaltige Umgebung ab, größtenteils aber sind diese grauen Infiltrationsbezirke zu ausgedehnteren Hepatisationen konfluiert, und man sieht dann größere hellgraue infiltrierte Partieen, aus denen die unregelmäßig konturierten stark erweiterten Bronchiallumina hervorstechen.

Der Ober- und Mittellappen der rechten Lunge bot hinsichtlich der Oberfläche und auf dem Durchschnitt ganz ähnliche Verhältnisse wie die linke Lunge. Auch hier neben grauroten und gelbgrauen infiltrierten Bezirken fast durchgehends außerordentlich erweiterte Bronchiallumina mit zerfressenem Rand und grauweißem peribronchialem Infiltrationswall in der Umgebung.

Der Unterlappen der rechten Lunge ist größtenteils lufthaltig und enthält nur einige wenige bronchopneumonische Herdchen in Gestalt hirsekorn- bis erbsengroßer grauweißer infiltrierter Partieen, die sich scharf gegen das lufthaltige rote Parenchym der Umgebung abheben. Diese Fleckchen finden sich fast stets um Bronchiolen gelagert. Häufig ist in der Mitte ein Lumen zu erkennen, aus dem man eiteriges Sekret ausdrücken kann; seltener sind sie scheinbar ohne eine Beziehung zu einem Bronchus.

II. Der Zufall wollte es, daß wir bald nach diesem Fall noch einen zweiten ganz ähnlichen zur Beobachtung bekamen. Es war ein $2^1/_2$-jähriger Knabe, der mit einem ausgesprochenen Masernexanthem und bronchopneumonischen Erscheinungen auf der rechten Lunge ins Krankenhaus kam, die sich bald auch auf die linke Lunge ausbreiteten und nach

21 Tagen zum Exitus führten. Die Temperatur hatte sich dauernd zwischen 38° und 40° C bewegt.

Der Kürze wegen wollen wir nur hervorheben, daß auch hier außer den bekannteren bronchopneumonischen Veränderungen fast sämtliche Bronchialräume auf dem Durchschnitt ebenso wie im Fall I stark erweitert waren und von wallartig vorspringenden grauweißen Partieen infiltrierten Gewebes umgeben waren, so daß sie sich scharf von dem rötlichen lufthaltigen Parenchym absetzten.

III. In einem dritten Fall handelte es sich um einen $4^1/_4$ jährigen etwas rhachitischen Knaben, der nach der Angabe der Mutter seit etwa 14 Tagen an Keuchhusten erkrankt war.

Er hustete etwa 12—15 mal pro Tag in typischen Keuchhustenanfällen, die zum Teil von Erbrechen begleitet waren. Über dem Oberlappen der rechten Lunge machten sich schon bei der Aufnahme Verdichtungserscheinungen, Dämpfung, Bronchialatmen und zahlreiche feuchte Rasselgeräusche bemerkbar. Die Temperatur hielt sich in den ersten Tagen um 38° C. Nach etwa 1 Woche gesellte sich zu den anderen Krankheitserscheinungen häufiger Durchfall hinzu, der mit kurzen Unterbrechungen bis zum Tode anhielt. Das Fieber bewegte sich zwischen 38°—39°. Die bronchopneumonischen Erscheinungen dehnten sich langsam auch auf den Mittel- und Unterlappen der rechten Lunge aus. In den letzten 8 Tagen des Lebens schwankte das Fieber zwischen 39° und 40°. Das Kind hustete 10—12 mal pro Tag in erschöpfenden Keuchanfällen.

Im reichlichen schleimig-eiterigen Sputum fanden sich keine Tuberkelbazillen, dagegen massenhaft influenzaähnliche Stäbchen (Bacillus pertussis Eppendorf). Auch auf der linken Lunge machten sich zuletzt bronchopneumonische Erscheinungen bemerkbar und unter zunehmender Herzschwäche erfolgte nach 4 wöchentlicher Krankheitsdauer der Exitus letalis.

Während die Sektion der übrigen Organe keine besonderen pathologischen Veränderungen ergab, bot die Lunge fast genau dasselbe Bild, wie es Fall I und II gezeigt haben. Das Hervorstechendste war auch hier die große Zahl stark erweiterter und verzogener Bronchiallumina mit den grauweißen wallartig vorspringenden Herden in der Umgebung.

Besonders zahlreich waren hier miliare grauweiße Infiltrationsherde, die inmitten lufthaltigen roten Gewebes gelegen waren, und ferner etwas größere bis linsengroße graugelbe unregelmäßig begrenzte Verdichtungsbezirke, die beinahe den Eindruck verkäster Lungenpartieen machten.

Eine bakteriologische Untersuchung der infiltrierten Partieen mittels des Kulturverfahrens ergab das fast ausschließliche Vorhandensein des schon im Sputumpräparat gesehenen influenzaähnlichen Stäbchens (Bac. pertussis Eppendorf).

Die mikroskopische Untersuchung gab Aufschluß über die Entstehung der eigenartigen makroskopischen Bilder dieser Fälle. Es wurden Stückchen der beschriebenen Lungen nach Härtung in absolutem Alkohol oder in Formol mit Hämatoxylin-Eosin, mit polychromem Methylenblau und nachfolgender Glyzerinäther-Differenzierung, mit Lithionkarmin-Orceïn und nach der WEIGERT'schen Fibrinfärbung behandelt.

Die starke Erweiterung der Bronchiallumina, die makroskopisch so auffallend war, bietet auch bei mikroskopischer Betrachtung beachtenswerte Bilder. Auch an vielen kleinen und kleinsten Verzweigungen der Bronchien sind Erweiterungen zu konstatieren, und zwar zeigen sich auch hier bei schwacher Vergrößerung die Lumina im Querschnitt verzerrt und wie angefressen. Diese Erweiterung der Bronchien ist bedingt durch hochgradige Veränderungen der Bronchialwand.

Je nach dem Grade der Entzündung sind die Veränderungen der Bronchien verschiedenartiger Natur. An wenigen Bronchien ist das Epithel noch ganz oder zum größten Teil erhalten. Inmitten des Lumens liegt dann ein buntes meist aus gelapptkernigen Leukocyten und reichlichen verschiedenartigen Bazillen und Kokken bestehendes Gemenge. Die Bakterien lassen sich zwischen den Epithelzellen bis in die Submukosa hinein verfolgen. An verschiedenen Stellen findet man zwischen den im übrigen unveränderten Epithelzellen kleine mit Flüssigkeit angefüllte Lücken. Bisweilen läßt sich in dieser Flüssigkeit Fibrinreaktion konstatieren, ebenso erkennt man an anderen Stellen feine Fibrinfäden zwischen den Epithelien. Die tieferen Schichten dieser Bronchien zeigen keine erheblichen Veränderungen.

Nicht viele Bronchien haben ihr ganzes oder den größten Teil ihres Epithels behalten, meist fehlt es in mehr oder minder ausgedehntem Maße. Bisweilen kann man sehen, wie das gesamte Epithel eines Bronchus im Zusammenhang von einer eiweißhaltigen Flüssigkeit abgehoben ist und nun losgelöst im Lumen liegt. In den ihres Epithels beraubten Bronchien scheinen die Bakterien noch reichlicher vorhanden zu sein als in den oben erwähnten, und zwar kann man sie bei den ersteren bis tief in das Gewebe, bis über die Elastika hinaus verfolgen.

Die Wand der erweiterten Bronchien bietet meist die Zeichen hochgradigster Entzündung, dichte Rundzelleninfiltration, gegen welche die Kerne der Bindegewebszellen fast ganz zurücktreten, starke Durchsetzung der Muskularis mit Leukocyten und stellenweiser Schwund der muskulären Elemente.

Auch die Elastika der Bronchien zeigt in vielen unserer Präparate besondere Veränderungen. Während sich dieselbe an normalen Lungen als ein nur von den abgehenden Bronchialästen oder bei den Bronchiolen von den Alveolargängen unterbrochener, mehr oder weniger deutlicher Ring darstellt, macht die Elastika bei den erwähnten Präparaten stellen-

weise den Eindruck, als sei sie hier und da zerrissen, in ihrer Kontinuität zerstört, und dementsprechend die Reste zusammengeschnurrt. An einigen Stellen zeigt der elastische Ring unregelmäßige Lücken, an anderen ist er verdickt, hier und da liegen kleine Bröckelchen elastischen Gewebes.

An vielen auf Fibrin gefärbten Schnitten finden sich außerordentlich bemerkenswerte Bilder. Schon mit bloßem Auge kann man an solchen Schnitten dicke blaue Ringe erkennen. Die mikroskopische Besichtigung ergibt dann, daß es sich hier um Bronchialwände handelt, die ihres Epithels beraubt und von einem dicken massigen der Submukosa aufliegenden Fibrinmantel ausgekleidet sind. Von diesem Fibrinmantel aus, der hier und da einzelne Epithelien einschließt, strahlen bisweilen einzelne Fäden in die Umgebung aus; an anderen Stellen geht er in der Peripherie in ein zierliches feines Netzwerk über, das sich bis in das peribronchiale Gewebe hinein verfolgen läßt.

Unsere beiden Abbildungen geben von diesem Verhalten eine deutliche Vorstellung. Auffallend tritt die Mächtigkeit des Fibrinmantels in Fig. 2 Taf. XII hervor. Dieses Präparat verdanken wir der Güte von Herrn Prosektor Dr. E. Fraenkel, der es uns überließ, weil es die Verhältnisse besonders schön zeigt. Wir sehen hier den dicken, intensiv blau tingierten Fibrinring in dem seines Epithels beraubten Bronchus liegen, direkt unter dem an Rundzellen reichen eiterigen Inhalt des Bronchiallumens. Die Schichten der Bronchialwand sind nicht mehr zu erkennen.

Die Wand ist hier quasi durch den Fibrinmantel ersetzt, der hier direkt den verdickten Alveolarsepten der Umgebung anliegt.

In Fig. 3 Taf. XII ist die Zerstörung der Bronchialwandung nicht eine so vollkommene. An diesem Präparat, das sowohl auf Fibrin wie auf elastische Fasern gefärbt ist, sieht man deutlich die Reste der Elastika der Bronchialwand. Die elastischen Elemente sind hier in ihrer Kontinuität unterbrochen und zeigen Lücken, lassen aber noch deutlich die ringförmige elastische Umgrenzung des Bronchiallumens erkennen. Diesem Elastikaring liegt in unserem Präparat der Fibrinmantel an. Man sieht daraus also, daß der Fibrinmantel in unserem Schnitt sich innerhalb der Bronchialwand entwickelt hat und nicht etwa peribronchial aus intraalveolär gebildetem Fibrin entstanden ist.

In den Alveolen der Umgebung hat man ein meist zelliges mit mäßigen Mengen Fibrins durchsetztes, seltener zellig-seröses Exsudat. Die Alveolarsepten sind entzündlich infiltriert, äußerst zellreich und enthalten häufig dilatierte und strotzend gefüllte Gefäße.

Unsere Befunde unterscheiden sich demnach von den gewöhnlich bei Kinder-Bronchopneumonie beobachteten Veränderungen einmal durch das Auftreten multipler Bronchiektasieen und ferner durch die massige Bildung von Fibrin innerhalb der Bronchialwand.

Daß gelegentlich einzelne Bronchien im Verlauf der Masernpneumonie sich erweitern, war bekannt, aber eine derartig multiple Bronchiektasenbildung kommt wohl nur selten zur Beobachtung. In der uns zugänglichen Literatur finden wir ähnliche Veränderungen genauer nur bei Hart beschrieben, der einzelne Fälle davon beobachtete. Er erwähnt noch einen Fall von Theodore Fisher, der bei einem an Bronchopneumonie verstorbenen Kinde in der rechten Lunge überall derbes verdichtetes Gewebe fand, das von zahlreichen kleinen den erweiterten Bronchien entsprechenden Hohlräumen durchlöchert war. Genauere Beschreibungen der mikroskopischen Veränderungen fehlen jedoch in diesem Falle.

Die Fälle Hart's unterscheiden sich in vielen Beziehungen von den unserigen. Hart erwähnt zwar ebenfalls bei der makroskopischen Beschreibung der pneumonischen Lungen das zerfressene Aussehen der Schnittfläche, das durch zahlreiche bronchiektatische Erweiterungen der mittleren und kleineren Bronchien bedingt ist, er beschreibt jedoch nicht jene grauweißen wallartig vorspringenden Höfe, von denen in diesem Falle die erweiterten Bronchiallumina umgeben sind. Dieser Unterschied in dem mikroskopischen Aussehen wird auch durch den Vergleich der mikroskopischen Befunde unserer und seiner Fälle erklärt. Hart fand eine schwere Entzündung der ganzen Bronchialwand, welche entweder durch Eiterung oder durch direkte Nekrose ohne Eiterung zur vollständigen Zerstörung derselben führte.

Ferner sah er schon frühzeitig infolge der entzündlichen Infiltration eine Auflockerung der muskulösen und elastischen Elemente und schließlich ein Zugrundegehen derselben. Er spricht jedoch nicht von abnormen Fibrinabscheidungen in der Bronchuswand, die in unseren Fällen gerade zu dem eigenartigen Aussehen des makroskopischen Bildes beizutragen scheinen, indem sie jenen auffälligen grauweißen Wall in der Umgebung der Bronchiektasen z. T mitbedingen. Wir kommen darauf später noch zurück.

Hart's Fälle zeichnen sich durch jene eigenartigen Bindegewebswucherungen innerhalb der kleineren Bronchien und Alveolen aus, wie sie von Lange, A. Fraenkel, Galdi etc. beschrieben worden sind, die durch Obliteration der Bronchien für das Leben des Trägers der Krankheit außerordentlich verderblich werden können. Derartige Prozesse waren in unseren Fällen nicht vorhanden.

Auch die von Hart beschriebenen Bilder, wo sich an den Untergang des Epithelbelages in einem Bronchus eine direkte Nekrose der gesamten Bronchialwand ohne Eiterung anschließt, haben wir in unseren Schnitten nicht gefunden.

Die Bronchiektasenbildung hat sich entsprechend unseren mikroskopischen Befunden offenbar folgendermaßen entwickelt: Die zunächst auf die Schleimhaut der Bronchien lokalisierte eiterig-fibrinöse Ent-

zündung hat zur Schädigung und Abhebung des Epithels und im Anschluß daran zur entzündlichen Infiltration und Lockerung der Bronchialwände geführt.

Nachdem nun weiter besonders auch die muskulösen Elemente und der elastische Ring des Bronchus angegriffen und zum Teil zerstört waren, wurden die Wände des Bronchus nachgiebig und schlaff, hatten ihre Elastizität und Kontraktilität verloren. Infolgedessen mußten sie sich unter dem Luftdruck erweitern. Die Entwicklung der Ektasieen wurde befördert durch den erhöhten intrabronchialen Luftdruck, der durch häufige und heftige Hustenstöße bedingt war. Alle drei Kinder, bei denen wir diese Veränderungen beobachteten, hatten während des Lebens sehr viel und stark gehustet. Das erste der beiden Masernkinder litt nebenher noch an Keuchhusten. Der dritte Fall war wegen Keuchhusten ohne vorhergegangene Masernerkrankung eingeliefert worden und hatte während der ganzen Beobachtungszeit täglich 12—15 Keuchhustenanfälle gehabt. Auch das in den erweiterten Bezirken der Bronchien stagnierende Sekret wird dazu beigetragen haben, die Erweiterungen zu vergrößern.

Wir haben es demnach bei diesen Ektasieen um sogenannte atrophische Bronchiektasieen zu tun, die nach Ziegler als Folge länger dauernder entzündlicher Affektionen auftreten, da die Bronchialwand an Widerstandskraft Einbuße erleidet und sich unter dem Luftdruck erweitert. Im Gegensatz dazu stehen die hypertrophischen Bronchiektasieen, wo infolge von Indurationen des Lungengewebes, die in die Bronchien eintretende Luft sich nicht mehr normalerweise in der Verästelung der Bronchien verteilen kann, so daß bei der Inspiration der Druck in den Bronchien höher ist als in der Umgebung.

Ein besonderes Interesse verdient die Fibrinbildung in der Bronchialwand, die unseres Wissens noch nicht beobachtet worden ist. Von den ersten Bearbeitern der Masernpneumonie wurde Fibrin überhaupt nicht, auch in den Alveolen nicht beschrieben, und man betrachtete geradezu die Abwesenheit von Fibrin als eine besondere Eigentümlichkeit der katarrhalischen Bronchopneumonie.

Steinhaus wies nach, daß in den akuten Entzündungsherden der Masernpneumonie stets Fibrin zu finden ist und daß sie daher niemals im eigentlichen Sinne eine katarrhalische Pneumonie sei. Er erwähnt bei Gelegenheit der mikroskopischen Beschreibung Bilder, in denen der Bronchiolus mit einem vollkommen geschlossenen Ring von blau gefärbten Fibrinnetzen *in den Alveolen* kranzartig umgeben war. Die Maschen des Netzes waren mit zunehmender Entfernung von dem Zentrum, dem Bronchiolus, immer weiter, bis das Fibrin nur noch in wenigen Fäden in den Alveolen lag. In den Steinhaus'schen Präparaten war also die Fibrinausschwitzung in den Alveolen erfolgt, während in unseren Schnitten, wie wir deutlich sahen, vor allem die Bronchialwand

selbst der Sitz der fibrinösen Entzündung war, denn man konnte noch deutlich erkennen, daß der Fibrinmantel innerhalb des den Bronchus umgrenzenden elastischen Ringes lag.

Die Entstehung dieser massigen Fibrinbildung in der Bronchialwand in unseren Fällen ist etwa folgendermaßen zu denken: Eine außerordentlich giftige Noxe, mögen das nun die im Schnittpräparat gesehenen Diplokokken oder die influenzaähnlichen Stäbchen sein, rufen eine hochgradige eiterig-fibrinöse Entzündung der Bronchialschleimhaut hervor. Das Epithel wird abgehoben oder nekrotisiert, die Entzündung dringt weiter in die Bronchialwand vor, deren verschiedene Schichten der Reihe nach zerstört werden, am längsten widerstehen die elastischen Fasern. Die hochgradige Entzündung der Bronchialwand geht mit reichlicher Rundzelleninfiltration und Ausschwitzung eines fibrinösen Exsudates einher. Fibrinfäden lagern sich zwischen die der Zerstörung verfallenen Elemente der Wand ab, und so wird allmählieh fast die ganze Bronchuswand durch ein dickmaschiges Fibrinnetz quasi substituiert.

Per continuitatem geht dann die Entzündung auf das umgebende Gewebe, also auf die anliegenden Alveolen über, die Alveolarsepten werden entzündlich infiltriert, ihre Gefäße werden prall gefüllt, im Innern der Alveolen bildet sich ebenfalls eine Fibrinausschwitzung neben zelligem Exsudat.

Auf diese Weise entsteht in der Umgebung des Bronchiallumens jener grauweiße Wall, der sich im mikroskopischen Bilde mitunter so scharf gegen das lufthaltige Parenchym der Umgebung abhebt.

Die Entzündung der Bronchien mag vielleicht noch auf andere Weise sich verbreiten, so z. B. auf dem Lymphwege oder durch Aspiration des in den Bronchialerweiterungen stagnierenden Sekretes, am häufigsten scheint die Verbreitung direkt durch Übergreifen von dem Bronchus aus auf die unmittelbare Umgebung zu erfolgen.

Fibrinbildung in den Bronchien wurde bisher beobachtet: Erstens in Fällen von Rachen- und Trachealdiphtherie, bei denen die Membranen bis tief in die Verzweigungen der Luftröhre sich erstrecken, was nur eine ungewöhnlich weite Ausbreitung des Krankheitsprozesses bedeutet; zweitens bei jener eigenartigen Erkrankung, die als chronischer Bronchialkrup, Bronchitis fibrinosa chronica bezeichnet wird. Es handelt sich bei letzterer um chronische Prozesse von relativer Gutartigkeit, bei denen Bronchialausgüsse in Gestalt baumartig verzweigter weißer zäher Massen entleert werden. Die Frage, ob es sich hier um echte Fibrinbildung handelt, ist noch strittig. Während einzelne Forscher für die Fibrinnatur der Gerinnsel eintreten, wie Klebs, Eppinger, v. Jacksch, Herzog, und z. T. auch durch die Weigert'sche Fibrinfärbung und den Verdauungsversuch ihre Annahme beweisen konnten, halten andere, wie Beschomer, Klein, Habel, Grandy jene Gerinnsel für eingedickten Schleim. Einen vermittelnden Standpunkt nimmt Rudolf Schmidt ein,

indem er die Ansicht ausspricht, daß das Fibringerinnsel bei langem Lagern am Orte seiner Entstehung infolge regressiver Metamorphose den Fibrincharakter verliert, wobei das reichlich beigemengte Mucin eine ausschließliche Mucingenese vortäusche.

Drittens kommt Fibrinbildung innerhalb der Bronchien im Vorstadium der Bronchiolitis fibrosa obliterans zur Beobachtung. Dabei handelt es sich nach LÄNGE und A. FRAENKEL zunächst um eine akute Entzündung der Schleimhaut der kleinen Bronchien mit starker Epitheldesquamation und einem sehr fibrinreichen Exsudat. Dieses Exsudat wird nicht expektoriert oder resorbiert, sondern von der epithelentblößten Bronchialwand durch ein gefäßreiches Bindegewebe organisiert.

Die Fibrinausschwitzung in unseren Fällen nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als sich das Fibrin weniger im Bronchiallumen als vielmehr hauptsächlich in der Bronchialwand ablagert. Es kommt weder zur Bildung von aushustbaren Membranen noch zur Organisation des ausgeschiedenen Fibrins durch ein Granulationsgewebe, wie in den Fällen von Bronchiolitis fibrosa obliterans.

Breslau, Januar 1904.

Literaturverzeichnis.

1) KROMAYER, Katarrhalpneumonie nach Masern und Keuchhusten, Virchow's Arch. Bd. 117 1889.
2) STEINHAUS, Histologische Untersuchungen über die Masernpneumonie, Ziegler's Beitr. 29 1901.
3) HART, Anatomische Untersuchungen über die bei Masern vorkommenden Lungenerkrankungen, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 79 1903.
4) THEODORE FISHER, Transact. of the path. Soc. of London XLVIII.
5) LANGE, Über eine eigentümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 70.
6) A. FRAENKEL, Über Bronchiolitis fibrosa etc., Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 73.
7) GALDI, Über einige von den gewöhnlichen abweichende Pneumonieformen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75.
8) ZIEGLER, Lehrbuch der pathol. Anatomie 1902.
9) HERZOG, Exsudatuntersuchungen in zwei Fällen von echter Bronchitis fibrinosa, Centralbl. f. allgem. Pathol. 1897.
10) BESCHOMER, Über essent. Bronchitis fibrinosa, Volkmann's klin. Beitr. 1893.
11) GRANDY, Über den sogenannten chronischen Bronchialkrup, Centralbl. f. allgem. Pathol. VIII 1897.
12) B. SCHMIDT, Über einen Fall von Bronchitis fibrinosa chronica usw., Centralbl. f. allgem. Pathol. 1899.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XI und XII.

Fig. 1. Photographie der linken Lunge von Fall I. $^2/_3$ der natürl. Größe.

Fig. 2. Quergeschnittener Bronchus und Umgebung. 50fache Vergr. Färbung mit Lithionkarmin und Anilinwasser-Gentianaviolett-Lösung. *a* Eiteriges Exsudat, *b* Fibrinmantel, *c* interstitielles peribronchiales Gewebe, *d* mit Fibrin gefüllte Alveolen, *e* eine leere Alveole.

Fig. 3. Halblängsgetroffener Bronchus und Umgebung. 50fache Vergr. Färbung mit Lithionkarmin, saurem Orceïn, Anilinwasser-Gentianaviolett-Lösung. *a* u. *d* Elastische Begrenzung des Bronchus, *b* Fibrin, *c* eiteriger Inhalt des Bronchus, *e* ein Gefäß, in dem sich Fibrin gefärbt hat, *f* mit Fibrin gefüllte Alveolen.

XIII.

Ein neuer Fall von Osteomalacie mit multiplen Riesenzellensarkomen und Cystenbildung.

Von

Dr. Carl Hart.

Aus dem pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt (Prosektor: Obermedizinalrat Prof. Dr. G. Schmorl).

Hierzu 1 Figur im Text.

Durch die Untersuchungen der letzten Jahrzehnte sind die Knochenerkrankungen einigermaßen gegen einander begrenzt, so besonders auch die echte Osteomalacie von ähnlichen krankhaften Prozessen des Knochensystems getrennt worden. Die Osteomalacie stellt aber, wenngleich vielleicht der letzte Grund für die pathologischen Veränderungen in einer gemeinsamen Ursache zu suchen sein wird, durchaus kein einheitliches Bild dar, tritt vielmehr, wenn man so sagen darf, in verschiedenen Spielarten auf. Als solche ist durch bisher allerdings noch sehr wenige Beobachtungen eine Form der Osteomalacie aufgestellt worden, welche sich mit dem Auftreten multipler melanotischer Sarkome und mit Cystenbildung kombiniert und durch eine ganz besonders hohe Neigung zu Frakturen ausgezeichnet ist. Bisher sind nur drei derartige Fälle bekannt geworden.

Der erste Fall wurde im Jahre 1889 von Hirschberg aus dem Dresdner pathologischen Institut mitgeteilt: Eine 35jährige Dienstmagd erkrankte im Jahre 1882 an einer Anschwellung des linken Schlüsselbeines, zu der sich unter zunehmender Abmagerung mit der Zeit Schmerzen und dann Lähmungen der Arme, später auch Schmerzen im linken Oberschenkel gesellten. Infolge eines Falles erlitt die Patientin im Jahre 1884 eine Fraktur des linken Oberschenkels, welche mit beträchtlicher Verkürzung der Extremität heilte. Zuletzt trat eine periostale Schwellung des linken Schienbeines auf. Nach einer 4jährigen auf

Rheumatismus und Periostitis gerichteten Behandlung verstarb die Pat. infolge Marasmus im Dresdner Stadtsiechenhause. Nach dem kurzen Sektionsbericht fanden sich an den inneren Organen keine wesentlichen Veränderungen.

Von dem Skelet standen Hirschberg aus der Sammlung des Instituts drei Knochen zwecks Untersuchung zur Verfügung: ein 10 cm langes Stück des linken Humerus mit einer geheilten Fraktur in der Gegend des Collum anatomicum, ein in der Mitte zerbrochenes 12 cm langes Stück einer Tibia, endlich ein 12 cm langes am Hals vom Kopf abgebrochenes Stück eines Femurs. Alle drei Knochen zeigten eine Verminderung der Konsistenz bis zu entschiedener Weichheit und Elastizität an einzelnen Stellen, sie ließen sich leicht mit dem Messer schneiden. An zwei Knochen fanden sich nicht mit Epithel ausgekleidete Cysten, beginnende Cystenbildung im dritten Knochen. In der Tibia fand sich ein kleines Riesenzellensarkom an der Frakturstelle.

Die Untersuchungen Hirschberg's, welche zu einer Zeit stattfanden, welcher unsere jetzige vollkommene Untersuchungstechnik fehlte, und in der man noch nicht entfernt wie heute den großartigen Umbau, wie er sich auch im ausgewachsenen Knochen sowohl unter normalen, besonders aber pathologischen Verhältnissen abspielt, kannte, hatten hauptsächlich den Zweck, zu zeigen, daß es sich im Gegensatze zur Ostitis malacissans Billroth's um eine echte Osteomalacie des ganzen Skelets handle. Das kleine Riesenzellensarkom der Tibia war für ihn ein Nebenbefund, dem er auch eine untergeordnete Bedeutung beimaß. Daß es sich um eine wirkliche echte Osteomalacie gehandelt hat, geht aus der mikroskopischen Beschreibung Hirschberg's deutlich genug hervor, ich konnte mich aber auch selbst von der Richtigkeit dieser Auslegung überzeugen, da mir Herr Professor Schmorl in liebenswürdiger Weise von ihm selbst nach seiner Methode gefärbte Präparate des Hirschberg'schen Falles zeigte. Der kleine Tumor in der Tibia ist völlig eindeutig als ein myelogenes Riesenzellensarkom, und es ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß außer ihm noch mehrere gleichartige an anderen Skeletteilen bestanden, welche sich der Beobachtung entzogen haben.

Von diesem Falle unterscheidet sich ein zweiter, im Jahre 1891 von v. Recklinghausen in seiner Arbeit über „Fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Karcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen“ als Fall VII veröffentlichter, durch die Multiplizität der Tumor- und Cystenbildung, welche sich aber vielleicht daraus erklärt, daß hier fast das ganze Skelet einer genauen Prüfung unterzogen wurde.

Ein 40 jähriger früher syphilitisch infizierter Maurer empfand nach einem Sturz von einer Leiter heftige Schmerzen im linken Hüftgelenk, wobei zweifelhaft blieb, ob eine Koxitis oder Infraktion des Schenkelhalses vorlag. In kurzer Aufeinanderfolge entstanden infolge geringfügiger

Traumen multiple Frakturen und die auffälligsten Verkrümmungen der verschiedensten Knochen mit gleichzeitiger hochgradiger Schmerzhaftigkeit. Nach $1^{1}/_{2}$ jähriger Krankheit verstarb der Patient unter zunehmendem Marasmus. Die Sektion ergab folgenden Knochenbefund: S förmige Verbiegung des linken Oberschenkels mit Fraktur am oberen Ende des Schaftes, Fraktur des rechten Oberschenkels in der Mitte des Schaftes und Abknickung des Kopfes und Halses nach unten, Kyphose des obersten Brust-, Lordose und Skoliose des unteren Lendenteiles der Wirbelsäule mit starker Verkürzung sämtlicher Wirbel, starke Elevation und Vorwärtsbiegung der Sattellehne der Schädelbasis, Verbiegungen des linken Schulterblattes und Schlüsselbeines, etwas schiefes Schnabelbecken, Kyphose des Brustbeines, Verdickungen der diaphysären Teile der langen Röhrenknochen, stellenweise begrenzte Auftreibungen, unverkennbare Tumoren, welche auch durch eine braunrote durchschimmernde Farbe an der Knochenoberfläche hervorstechen.

„Die Säge schneidet wie durch mürbes Holz, die Diaphysen der am stärksten verdickten Knochen, sowie die Rippen und das Schädeldach können auch mit dem Messer bei mäßigem Kraftaufwand durchschnitten werden.“ Dabei zeigt sich, daß die Rinde der langen Röhrenknochen fast nirgends mehr eine solide Compacta, sondern eine feinporöse Substanz von Farbe und Konsistenz eines „weichen nicht ganz jugendlichen Osteophyten“ ist. Nur in den Epiphysen der Unterschenkelknochen hat die Spongiosa noch ein normales grobporiges Aussehen. Die Markhöhle ist durch die weit nach innen vordrängende pathologische Rindensubstanz oft verengert, stellenweise ganz durchsetzt. Außer diesen überaus charakteristischen osteomalacischen Veränderungen des Knochens fanden sich nun in zahlreichen Knochen braunrote Tumoren, welche sich mikroskopisch als Riesenzellensarkome reich an braunpigmentierten körnigen Zellen auswiesen. „In vielen Knochen enthalten die braunen Stellen der Schnittfläche ganz kleine bis stecknadelkopfgroße glattwandige Cysten.“ Eine erbsengroße Cyste findet sich in einer Rippe inmitten der feinporösen Substanz, eine kirschgroße im braunen Tumorgewebe der gleichen Rippe.

v. Recklinghausen bezeichnete die Veränderungen des Skelets auf Grund seiner Untersuchungen als Ostitis fibrosa, einen osteomalacischen Prozeß, bei dem das fibrös umgewandelte Mark zur reichlichen Bildung eines kalklosen Osteophyts führt.

Im Jahre 1901 veröffentlichte Schoenenberger einen dem eben beschriebenen ganz ähnlichen Fall aus dem Kautonspital St. Gallen: Die 33 jährige Patientin, welche früher nie krank war, klagte während ihrer dritten Schwangerschaft über Schmerzen im Rücken und in den Beinen, welche auch nach erfolgter Geburt nicht schwanden. Wiederholte mehrmonatliche Krankenhausbehandlung wegen „chronischem Gelenkrheumatismus“ brachte zwar jedesmal einige Besserung, jedoch hielt diese nicht an; schließlich erfolgte dauernde Aufnahme in äußerst elendem Zustande

in das Kantonspital. Tag und Nacht anhaltende Schmerzen quälten die Kranke, jede Berührung war äußerst schmerzhaft, oft akut auftretende Glieder- und Gelenkschmerzen hatten regelmäßig Knochenanschwellungen im Gefolge. Multiple aus geringfügigen Ursachen auftretende Frakturen sicherten die Diagnose „Osteomalacie". Nach 1 Jahre erfolgte der Tod unter größtem Marasmus. Bei der Sektion fanden sich folgende Skeletveränderungen: Fraktur des rechten wie linken Oberarmknochens, stumpfwinklige Abknickung in der Mitte des rechten Femurs, rechtwinklige Abknickung in der Mitte des linken Femurs, spitzwinklige der Unterschenkelknochen am Ende des oberen Drittels, schiefkartenherzförmiges Becken, Lordose der unteren Brustwirbelsäule, Abknickungen und Frakturen zahlreicher Rippen. Die Knochen sind überaus leicht, brüchig und knickbar und schon mit dem Messer zu durchschneiden, die Säge schneidet wie durch mürbes Holz. Außer einer mandelgroßen Cyste im unteren Fragment der linken Tibia finden sich braunrote Tumoren in den Rippen, in den Beckenknochen, im rechten Humerus, der rechten Fibula, rechten Tibia, linken Fibula und Tibia, beiden Oberschenkelknochen.

Zumeist liegen die Tumoren an den Frakturstellen und scheinen ihren Ausgang stets von der rarefizierten Rinde zu nehmen; mikroskopisch ergeben sie sich als pigmenthaltige Riesenzellensarkome.

Die schon intra vitam auf Osteomalacie gestellte Diagnose wurde durch das makroskopische, besonders aber auch mikroskopische Verhalten der Knochen vollauf bestätigt.

Schoenenberger hat in übersichtlicher Weise eine schematische Rekonstruktion sowohl seines als auch des von v. Recklinghausen veröffentlichten Falles angefertigt, welche die Topographie der Tumoren und Frakturen schön zur Anschauung bringt.

Obwohl in der Literatur kein Fall verzeichnet ist, der sich mit den eben kurz geschilderten völlig in Einklang bringen ließe, kann doch kein Zweifel bestehen, daß es sich um eine, wenn auch überaus seltene, so doch wohl begrenzte eigenartige Kombination der Osteomalacie mit pigmenthaltigen Riesenzellensarkomen handelt. Wenn wir das Hauptgewicht auf die echte osteomalacische Veränderung des gesamten Knochenskelets legen, so können wir von vornherein alle Fälle metastatischer Sarkomentwicklung innerhalb der Knochen und ferner auch die Fälle diffuser Lymphosarkomatose resp. Myeloms des Knochenmarks ausscheiden, bei welchen es nur sekundär und dann auch nicht an allen Knochen des Skelets zum Schwund der Knochenbälkchen kommt. Schwerer wird uns dies gelingen mit dem von Marchand 1885 in Marburg demonstrierten Falle, welcher neben der Entwicklung multipler Myelomknötchen alle Zeichen einer echten auf das ganze Skelet ausgedehnten Osteomalacie darbot; da wir aber diese Rundzellenherde nicht ohne weiteres mit den Riesenzellensarkomen in Parallele setzen können,

obwohl beide einer Wucherung des Markes ihre Entstehung verdanken, so können wir um so mehr MARCHAND's eigene Deutung des von ihm demonstrierten Falles gelten lassen, welche in folgenden Worten zum Ausdruck kommt: „Der vorliegende Fall unterscheidet sich von der gewöhnlichen Form der senilen Osteomalacie durch das Auftreten der geschwulstartigen Hyperplasieen, doch scheinen diese nur eine graduelle Steigerung des Prozesses darzustellen.“ Vielleicht aber steht dieser Fall nach meinen späteren Ausführungen doch den uns beschäftigenden Fällen näher, als es vorerst den Anschein hat. Es erübrigt sich somit, auf die zahlreichen Mitteilungen über multiple Myelombildung einzugehen, da sie in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten der Riesenzellensarkome bei echter Osteomalacie stehen. SCHOENENBERGER glaubte, den HIRSCHBERG'schen Fall nicht unbedingt der letzten Gruppe einreiben zu dürfen, „da zu einer völligen Gleichsetzung die sicher konstatierte Multiplizität des Riesenzellensarkoms fehlt, was ja gerade einen charakteristischen Teil des in Frage stehenden Krankheitsbildes ausmacht“.

Indem ich mich aber auf einen etwas weniger strengen Standpunkt stellte und mich gleichfalls des Eindrucks von der wahrscheinlichen Zugehörigkeit des HIRSCHBERG'schen Falles, wie ihn SCHOENENBERGER selbst empfand, nicht erwehren konnte, habe ich mit Absicht diesen Fall als historisch ersten der seltenen Spielart der Osteomalacie an die Spitze gestellt, da er mir alle Bedingungen der Zugehörigkeit zu dieser Gruppe zu erfüllen scheint. Diese Bedingungen sind das Vorhandensein einer echten osteomalacischen Erkrankung des Gesamtskelets und zweitens das Auftreten von Riesenzellensarkomen, die Frakturen sowohl als die Cystenbildung scheinen mir als sekundäre Erscheinungen nicht dazu zu rechnen. Ich habe mich bemüht, durch Einsichtnahme in die Akten des Dresdner Stadtsiechenhauses HIRSCHBERG's Angaben zu vervollständigen, leider bei der Dürftigkeit dieser Unterlagen vergeblich.

Eine echte Osteomalacie hat aber sicher vorgelegen, das geht nicht nur aus HIRSCHBERG's Beschreibungen, vielmehr auch aus den Präparaten hervor, welche Herr Professor SCHMORL mir von diesem Fall demonstrierte, aber auch der kleine sarkomatöse Tumor stimmt so vollständig mit denen in v. RECKLINGHAUSEN's und SCHOENENBERGER's Fall überein, daß auch die zweite Bedingung erfüllt ist. Ganz abgesehen davon, daß ich eine Multiplizität des Riesenzellensarkoms durchaus nicht für erforderlich zur Identifizierung mit diesen Fällen halte, da eine solche nur einen besonders vorgeschrittenen Fall für mich bedeuten würde, ist es doch auch nicht unwahrscheinlich, daß auch im HIRSCHBERG'schen Falle eine solche Multiplizität vorgelegen haben könnte, die sich nur der Feststellung entzog, indem bei der Sektion kein Augenmerk darauf gerichtet wurde, und später das Skelet nicht mehr zur Verfügung stand. Eine ähnliche Auffassung kommt auch bei SCHOENENBERGER zum Ausdruck; er konnte sich des Eindrucks nicht erwehren, „daß wir

im obigen (HIRSCHBERG's) Falle möglicherweise eine größere Analogie haben, als es das Untersuchungsergebnis von vornherein erscheinen läßt. Bei dem geringen zur Verfügung stehenden Untersuchungsmaterial ist nicht auszuschließen, daß bei einer umfangreicheren Durchsicht des Skelets sich noch andere Partieen mit Tumorgewebe hätten auffinden lassen, um so mehr als anamnestisch noch eine Anschwellung der linken Clavicula erwähnt wird, zu deren Untersuchung aber kein Material zur Verfügung stand. Vollkommen übereinstimmend sind auch die histologischen Details des Tumors: „Ein Gewebe, das aus dichten, aneinander gelagerten, rundlichen bis kurzspindeligen Zellen besteht, zwischen welche reichlich dunkler gefärbte, bis 20 dichtgedrängte Kerne haltende größere Zellen eingesprengt sind, das also als ein typisches myelogenes Riesenzellensarkom angesprochen werden muß." Auch haben wir in der Beschreibung des Knochenmarks Ausführungen, die uns unwillkürlich an die in beiden obigen Fällen konstatierten Verhältnisse des Fasermarks erinnern. „Das Mark zwischen den Bälkchen ist stellenweise fein gestreift, nicht besonders zellreich und enthält wenig Fett. An zahlreichen Stellen aber finden sich größere und kleinere Anhäufungen alten gelben Blutpigments."

Ich gehe nunmehr zur Beschreibung der eigenen Beobachtung über.

Seit dem 28. August 1903 wurde im Dresdner Stadtsiechenhause die 78 jährige Frau K. verpflegt. Patientin hatte bis zum Jahre 1894 ihr Brot durch ihrer Hände Arbeit als Hausmannsfrau verdient und fand dann, da die Angehörigen sich der mit zunehmendem Alter hilflos werdenden Frau nicht genügend annehmen konnten, Aufnahme in einem Altersheim (Hohenthalhaus). Hier wurde sie im Mai 1903 bettlägerig und an dem oben erwähnten Termin in das Siechenhaus verlegt. Am 31. August erlitt sie im Bett eine Spontanfraktur des linken Oberschenkels, welche sich nicht konsolidierte, aber völlig schmerzlos war. Knochenschmerzen haben nie bestanden. Am 5. November starb die Patientin infolge diffuser eiteriger Bronchitis und hypostatischer Pneumonie. Die von mir am 6. November vorgenommene Sektion ergab außer einer diffusen eiterigen Bronchitis und allgemeiner Altersatrophie keine wesentlichen Veränderungen der inneren Organe, dagegen einen hochinteressanten Knochenbefund. Bei der äußeren Besichtigung der kleinen Leiche fielen die hochgradige Difformität des Thorax und die Verkürzung, Einwärtsrotierung und in der Mitte des Oberschenkels abnorme Beweglichkeit der linken unteren Extremität auf. Da die Einzelheiten der Skeleterkrankung erst nach der Sektion und nach Präparation deutlich zutage traten, so gebe ich meine Beschreibung unter Heranziehung des Sektionsprotokolles nach der Betrachtung der konservierten Knochen.

Das Schädeldach ist symmetrisch, verhältnismäßig schwer; die Nähte verschmolzen. Die Außenfläche zeigt besonders über den beiden Scheitel-

beinen und dem Hinterhauptsbein eine hellgraurote Farbe, welche durch das Durchschimmern der Markräume durch die Tabula externa bedingt zu sein scheint. Die Dicke beträgt 4—11 mm, am dicksten ist das Hinterhauptsbein, auf dessen Außenfläche man kleinste sandige Rauhigkeiten bemerkt. Auf der Sägefläche läßt sich trotz der graurot durchscheinenden Farbe eine Diploë nicht mehr wahrnehmen, vielmehr zeigt die ganze Fläche ein überaus feinporiges kompaktes Aussehen. Die Tabula interna ist grauweiß, nicht scharf von der feinporigen Diploë abzugrenzen, mit tiefen Gefäßfurchen und Pachionischen Gruben; stellenweise, so besonders wieder am Hinterhauptsbein, lassen sich sandige Rauhigkeiten bemerken. Bei seitlichem Druck macht sich ein leichtes Federn bemerkbar, mit dem Knorpelmesser lassen sich ohne großen Kraftaufwand von den Sägerändern Späne schneiden.

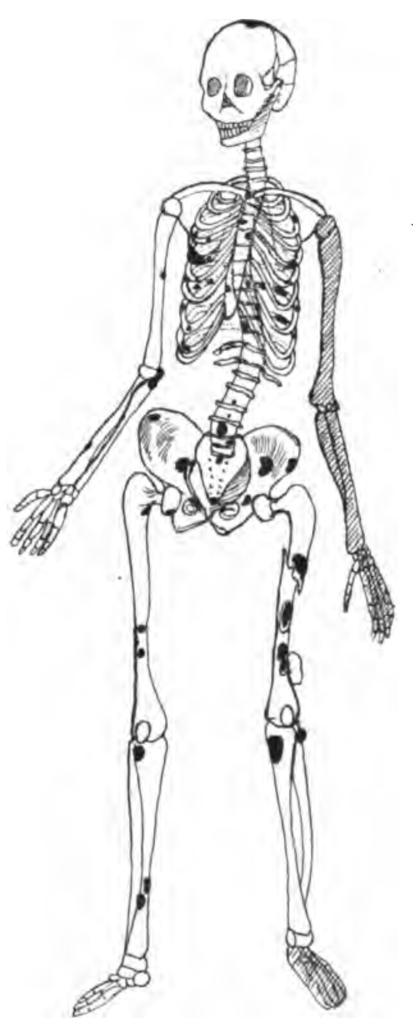


Fig. 1.

Die Wirbelsäule zeigt eine hochgradige Kyphose und eine mäßige linksseitige Skoliose im Brustteil der Wirbelsäule, dabei eine unzweifelhafte Verkürzung ihrer Gesamtlänge. Diese ist, wie sich besonders schön auf der Sägefläche zeigt, bedingt durch eine starke Verkürzung der einzelnen Wirbel, welche dadurch das Aussehen von Fischwirbeln erhalten. Eine besonders starke Kompression weisen der 8. und 9. Brustwirbel auf, deren ersterer an seiner Vorderfläche fast ganz zusammengedrückt ist. Die Wirbel sind derartig weich, daß sich mit einem einfachen Skalpell mit Leichtigkeit der Wirbelkanal von vorn in der Medianlinie eröffnen läßt. Auf der so entstandenen Schnittfläche sieht man fast keine Corticalis mehr, nach innen zu eine mattweiße Zone äußerst feinporiger Spongiosa, im Zentrum eine große mit pulpösem, auf Druck hervorquellendem Mark erfüllte Höhle, in welcher in einigen Wirbeln besonders der Lendenwirbelsäule vereinzelte bis linsengroße Inseln fester feinporiger spongiöser Substanz auftreten.

Thorax: Die Rippen verlaufen sehr schräg nach abwärts, sind außerordentlich biegsam und leicht zu schneiden, so daß man Vorsicht anwenden muß, mit dem Messer bei Ablösung der Weichteile nicht in den Knochen zu geraten. Dieselbe Vorsicht ist übrigens auch an den anderen Knochen, wenn auch in geringerem Maße nötig. Seitlich zeigen sie sich weit nach einwärts gebogen, so daß der Thorax zu beiden Seiten tiefe Mulden aufweist, während das Sternum dagegen mit den Rippenknorpeln und den vorderen Rippenenden kielförmig nach vorn getrieben ist. An den Seitenteilen der Rippen bestehen zahlreiche Infraktionen der inneren Corticalis. Der untere Teil des Sternums ist stumpfwinklig nach innen gebogen, so daß sich der Schwertfortsatz der Wirbelsäule nähert und unter Beteiligung der einwärts gedrückten Rippen eine außerordentlich kleine untere Thoraxappertur entsteht. Auf der Sägefläche zeigt auch das Sternum eine fast papierdünne Corticalis mit einer feinporigen Innenzone und eine weitmaschige mit pulpösem Mark erfüllte Spongiosa; etwa 2 cm oberhalb des Schwertfortsatzgelenkes an der Spitze der stumpfwinkligen Abknickung besteht eine Infraktion der inneren Corticalis.

Das Becken ist schiefkartenherzförmig, wohl bedingt durch die Kompensation der Kyphoskoliose durch die untere, Lendenwirbelsäule und das Kreuzbein. Das Promontorium springt weit vor, die innere Kreuzbeinfläche sieht ein klein wenig nach rechts, die Normallinie von der Symphyse zum Promontorium trifft den linken Rand des Wirbelkörpers. Die Symphyse ist mäßig weit schnabeltörmig nach vorn getrieben, die Acetabula sind nach einwärts gedrückt, die Darmbeinschaufeln sehr steil. Eine besonders starke Abknickung des Steißbeines nach vorn ist nicht vorhanden.

Die genaueren Beckenmaße stellen sich folgendermaßen: Spinae iliacae 24, Cristae iliacae $26^1/_2$, Promontorium — oberer Symphysenrand 7, Tubera ossium ischii 9, Querdurchmesser $9^1/_2$ cm.

Der rechte Femur zeigt als äußere Veränderung nur die Bildung einer hochgradigen Coxa vara. Kopf und Hals stehen senkrecht zum Schaft, der Hals erscheint außerdem stark verkürzt. Auf der Sägefläche sieht man, daß der Hals in die Spongiosa des Schaftes hineingetrieben ist, seine Corticalis läßt sich deutlich in die Spongiosa hinein verfolgen, es macht jedoch durchaus nicht den Eindruck, als liege eine alte eingekeilte Fraktur vor, vielmehr als sei eine ganz allmähliche Einkeilung erfolgt.

Ähnliche Verhältnisse finden sich am linken Femur, an dem es gleichfalls zur Bildung einer Coxa vara gekommen ist, ein Hals ist hier überhaupt kaum noch vorhanden, dagegen tritt auf der Sägefläche keine deutliche Einkeilung hervor. Die Hauptveränderung liegt hier in einer Schrägfraktur 13 cm von der Spitze des Trochanter major nach abwärts gerechnet; die Bruchenden haben sich 6 cm ad longitudinem verschoben und der distale Teil der Extremität sich derart gedreht, daß die Patella

nach einwärts steht. Die Bruchenden sowohl als auch die angrenzenden Seitenteile des Schaftes sind von einer derbfibrösen Bindegewebslage überzogen, und das angrenzende Gewebe in eine Art fibröser Kapsel verwandelt, so daß der Eindruck einer Pseudarthrose entsteht.

Die übrigen Knochen zeigen keine besonderen Veränderungen, sie alle haben mit den bisher beschriebenen die osteomalacischen Merkmale gemein, sind außerordentlich leicht, elastisch, die Corticalis läßt sich mit dem Skalpell durchstechen, stellenweise mit dem Finger eindrücken, die Säge dringt „wie durch mürbes Holz".

Auf der Sägefläche zeigt sich die Corticalis enorm verdünnt, oft papierdünn, nach innen oft eine schmale Zone feinporiger mattweißer spongiöser Substanz, im Zentrum eine weitmaschige Höhle erfüllt mit pulpösem grauroten bis gelben Mark, welches auf Druck hervorquillt.

Bei der Besichtigung der inneren Thoraxwand fielen sofort zahlreiche unter der spiegelnden Pleura liegende schwarzbraune knollige Verdickungen der Rippen und daneben mehrfach deutlich fluktuierende cystische Bildungen auf. Beim Einschneiden in der Verlaufsrichtung der Rippe, was außerordentlich leicht geschah, ließ sich erkennen, daß an den aufgetriebenen Stellen das Innere der Rippe ausgefüllt war von einem weichen dunkelbraunroten Gewebe, welches die Oberfläche vorwölbte und nur von einer papierdünnen Corticalis, an einzelnen Stellen anscheinend nur von Periost überzogen war. Diese Herde schwankten zwischen Kirschkern- und Haselnußgröße und erschienen gegen das seitlich angrenzende Knochengewebe verhältnismäßig scharf abgegrenzt, nur die 5. rechte Rippe war in einer Länge von 5 cm zu einer Dicke von 2 cm durch dunkelbraunes Tumorgewebe aufgetrieben. Bei näherer Untersuchung ließen sich an zahlreichen Rippen derartige Auftreibungen feststellen, wie ihre Verteilung aus der beigegebenen Zeichnung ersichtlich ist; in der Hauptsache saßen sie im Mittelstück der Rippe, also an den seitlichen Thoraxstellen, und hatten besonders die 5. bis 10. Rippe befallen. An den übrigen Knochen waren Auftreibungen nicht vorhanden, jedoch deuteten fast immer schwärzlich durchscheinende Stellen auf die Anwesenheit von Geschwulstherden hin.

So fanden sich zahlreiche Tumoren in den Beckenknochen, in verschiedenen Wirbeln, im Kreuzbein, je ein Tumor im rechten Humerus, im rechten Radius und im rechten Olekranon, drei Tumoren im rechten Femur, drei in der rechten Tibia, drei Tumoren im linken Femur, von denen der eine an der Frakturstelle im proximalen Knochenfragment saß, ferner je ein Tumor in der linken Tibia und Fibula dicht unterhalb des Kniegelenks. Der Tumor in der linken Tibia war neben dem schon erwähnten der 5. rechten Rippe der größte, er maß $3^1/_2$ cm in der Länge, 1,7 cm in der Breite.

In den meisten Fällen standen die Tumorherde mit der Corticalis in Zusammenhang, nur im 3. und 4. Lendenwirbel fanden sich je ein,

in dem rechten Femur an der Grenze des mittleren und unteren Drittels zwei erbsengroße scharf begrenzte schwarzbraune Herde mitten im Fettmark ohne Beziehung zur Corticalis. Fast auf jeder Sägefläche fanden sich neue kleine Tumoren, und da natürlich die Zerstörung der seltenen Knochen ihre Grenze hatte, so erscheint es mir wahrscheinlich, daß sich dieser und jener Herd der Feststellung entzogen hat.

Wie schon erwähnt, fanden sich nun ferner an den Rippen fluktuierende cystische Stellen, bei deren Einschneiden sich eine ziemlich dünnflüssige braune Masse entleerte; die Cysten erreichten Mandelgröße und hingen stets mit braunen Tumorherden zusammen. Eine walnußgroße derartige Cyste fand sich noch am Planum popliteum des linken Femurs, wo sie gleichfalls mit einem Tumor zusammenhing, ihre Wand war teils von Periost, teils von dünnen Knochenplättchen, offenbar den Resten der rarefizierten Corticalis, gebildet. Ohne Zusammenhang mit Tumoren fanden sich dann noch bis erbsengroße mit hellgelbem Inhalt erfüllte Cysten in verschiedenen Wirbelkörpern, im Sternum und in der linken Tibia.

Die Knochenveränderungen wurden sowohl an frischen unentkalkten als auch an entkalkten Schnitten mikroskopisch untersucht. Die Entkalkung geschah mittels eines schwachen Formalin-Salpetersäuregemisches an dünnen Knochenscheiben, welche zumeist mit dem Gefriermikrotom geschnitten wurden, gefärbt wurde mit Karmin, Hämatoxylin-Eosin, Ferrocyankalium-Salzsäure mit und ohne Kontrastfärbung, und nach den von Schmorl angegebenen Methoden zur elektiven Färbung der Knochenkörperchen.

Von einer ausführlichen mikroskopischen Beschreibung der malacischen Knochenveränderungen nehme ich Abstand, eine solche liegt schon in der Arbeit v. Recklinghausen's und Schoenenberger's so vollkommen vor, daß ich nichts Neues hinzuzufügen hätte, die Veränderung des Markes besonders wurden schon oben durch die Worte Hirschberg's kurz charakterisiert. Nur von dem Schädeldach möchte ich eine kurze Schilderung geben, weil wir hier in prägnantester Weise die Veränderungen vorfinden, welche v. Recklinghausen als Ostitis fibrosa bezeichnete. Eine eigentliche äußere und innere Compacta ist nicht vorhanden, vielmehr findet sich in ganzer Dicke des Knochens ein engmaschiges Netzwerk schmaler Knochenbälkchen, welche an der Peripherie in eine sehr dünne Knochenlamelle übergehen. In den Markräumen dieser Spongiosa liegt ausschließlich ein gefäßreiches Fasermark, dessen Zellen am Rande der Knochenbälkchen stets parallel der Oberfläche ziehen. Stellenweise erscheinen die strotzend gefüllten Blutgefäße sehr weit, und es treten in ihrer Umgebung kleine Blutungen, sowie Ablagerungen braunen scholligen Pigmentes auf, auch einzelne pigmenthaltige Riesenzellen sind vorhanden. An mehreren Stellen lagern sich die Zellen dichter, ohne daß jedoch das Fasermark Sarkomcharakter

annimmt. Sehr reichlich finden sich Riesenzellen in HOWSHIP'schen Lakunen. Die meisten Knochenbälkchen zeigen an ihrer Oberfläche schmale kalklose Säume, welchen an vielen Stellen Osteoblasten aufgelagert sind.

Zur Beschreibung des Tumorgewerbes schildere ich das Bild eines Rippenstückes, welches einen etwa mandelgroßen dunkelbraunen Herd enthielt. Zunächst fallen die außerordentliche Dünnheit der Corticalis und die Rarefizierung der Spongiosa auf, deren Bälkchen von breiten osteoiden Säumen begrenzt sind und zwischen sich weitmaschige Räume enthalten, die zum Teil wenigstens durch völligen Schwund von Knochenbälkchen entstanden sind. In sämtlichen osteoiden Säumen ließen sich mittels der von SCHMORL angegebenen Methode (Thionin-Phosphorwolframsäure) an allen hier gelegenen Knochenkörperchen die schönsten Ausläufer (nicht nur am Schädel, sondern auch an den anderen Knochen) nachweisen. Ich erwähne dies besonders mit Rücksicht auf die Angabe SCHOENENBERGER'S, dem es bei Anwendung der Thionin-Pikrinmethode nicht gelang, an den in osteoiden Säumen gelegenen Knochenkörperchen Ausläufer zu finden. Diese Methode versagte übrigens auch bei unserem Falle. Die Markräume sind zumeist ausgefüllt von einem mit wenig Fettzellen untermischten Lymphmark, welches sich jedoch stets nur zentral findet, während unmittelbar an den Spongiosabälkchen selbst eine Lage fibrösen Gewebes vorhanden ist, dessen Zellen parallel zur Oberfläche der Balken angeordnet sind und stellenweise durch mehr Kubischwerden und pallisadenähnliche Lagerung den Eindruck von Osteoblasten erwecken. Das Lymphmark wird nun in vielen Maschen ganz und gar von dem Fasermark verdrängt, welches sehr allmählich durch immer dichtere Zellagerung in Tumorgewebe übergeht. Hier sehen wir die teils rund-, teils kurzspindligen Zellen außerordentlich dicht gelagert mit nur spärlicher homogener Zwischensubstanz und mäßig weiten Gefäßen, durchsetzt von zahlreichen einzeln oder auch in Gruppen liegenden vielkernigen, oft pigmenthaltigen Riesenzellen. Sowohl innerhalb des Lymph- und Fasermarkes als auch im Tumorgewebe finden sich teils frischere Blutungen, teils scholliges gelbbraunes bis tiefschwarzes Pigment, besonders an der Peripherie des Tumors liegen große Anhäufungen großer schwarzer Klumpen. Nach außen ist der Tumor überdeckt von einer außerordentlich dünnen Corticalis, von der Knochenbälkchen in das Tumorgewebe hineinziehen, sich jedoch stets immer schmäler werdend noch in dessen peripheren Teilen verlieren; im Zentrum des Tumors lassen sich nirgends Knochenbälkchen finden. An einzelnen Stellen fehlt aber selbst die Corticalis gänzlich über dem Tumor, und an ihrer Stelle findet sich eine verdickte fibröse Periostlage.

Bei der Behandlung mit Ferrocyankalium und Salzsäure färbten sich die Pigmentschollen schön blau, es trat aber dabei eine eigentümliche Erscheinung auf, daß nämlich auch die Knochenbälkchen sich tief blau färbten und zwar immer nur die zentralen, am unentkalkten Präparat

kalkhaltigen Partieen. Ich vermutete zunächst, daß es sich dabei um einen postmortalen Vorgang handeln müßte, indem ich mir vorstellte, daß ähnlich wie bei der Behandlung mit MÜLLER'scher Flüssigkeit die Chromsalze, so hier in Lösung befindliche eisenhaltige Substanzen sich an die Stelle des Kalkes bei der Entkalkung setzten.[1])

Auf der einen Seite grenzte unmittelbar an das Tumorgewebe eine etwa erbsengroße Cyste an, deren Inhalt ausgeflossen war. Ihre Wand bestand ringsherum aus einer überaus pigmentreichen sehr kernreichen Zone, welche vollkommen den Charakter des Tumorgewebes zeigte, so daß die Annahme, es könne sich um eine Verflüssigung solchen Gewebes handeln, nicht von der Hand zu weisen war.

Fasse ich die Ergebnisse des Skeletbefundes noch einmal zusammen, so finden sich kurz folgende Hauptveränderungen:

1. Hochgradige Difformität des Thorax unter Beteiligung seiner sämtlichen Komponenten.
2. Schiefkartenherzförmiges Becken.
3. An Fischwirbel erinnernde Wirbelkörper.
4. Doppelseitige Coxa vara.
5. Infraktionen des Sternums und multipler Rippen, Fraktur des linken Femurs.
6. Abnorme Weichheit aller Knochen mit Rarefizierung der Corticalis und Spongiosabalken, Bildung von Fasermark.
7. Zahlreiche pigmenthaltige Riesenzellensarkome und Cysten.

Es geht aus diesem Befunde wohl die unzweifelhafte Berechtigung genügend hervor, diesen Fall als „Osteomalacie mit multiplen Riesenzellensarkomen, Frakturen und Cystenbildung" zu bezeichnen und den Fällen HIRSCHBERG's, v. RECKLINGHAUSEN's und SCHOENENBERGER's analog zu setzen.

Nach dem Vorgang SCHOENENBERGER's habe auch ich die Tumoren in ein Schema eingezeichnet, welches weniger den natürlichen Verhältnissen des Skelets Rechnung tragen als vielmehr die Übersichtlichkeit und Veranschaulichung der Topographie der Tumoren erleichtern soll (Fig. 1 p. 359). Die feinschraffierten Teile entsprechen den nicht untersuchten Knochen.[2])

Ein Vergleich mit SCHOENENBERGER's beiden Figuren zeigt vor allem, daß es in dem von mir beschriebenen Falle nicht zur Entwicklung besonders großer Tumoren gekommen ist und — wahrscheinlich gerade deshalb — auch nicht zur Entstehung zahlreicher Frakturen. In v. RECKLINGHAUSEN's Fall erscheinen die Geschwulstknoten annähernd

---

[1]) Untersuchungen des Herrn Professor SCHMORL, über die er an anderer Stelle berichten wird, zeigten, daß auch bei anderen Osteomalaciefällen an den entkalkten Knochen die (vor der Entkalkung) kalkhaltigen Partieen sehr häufig typische Eisenreaktion geben.

[2]) Die zahlreichen kleinen Tumoren der Rippen sind leider bei der Wiedergabe der Zeichnung wenig deutlich zur Geltung gekommen.

gleichmäßig über das ganze Skelet verteilt, während in SCHOENENBERGER's Fall besonders die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten eine große Zahl und mächtige Entwicklung der Tumoren aufweisen. Auch in meinem Falle ist die Verteilung eine über das ganze Skelet mehr gleichmäßige, es muß aber sofort die starke Beteiligung der Rippen auffallen und zwar besonders derjenigen, welche die größten Exkursionen bei der Atmung zu machen haben. Ich werde später auf diese Lokalisation der Tumoren noch näher einzugehen haben.

Vor allen weiteren Erörterungen glaube ich zunächst die vier Fälle ganz allgemein untereinander vergleichen zu sollen. Es ergibt sich dabei die interessante Tatsache, daß trotz der Übereinstimmung der krankhaften Prozesse keine Einheitlichkeit vorhanden ist. Am einfachsten liegt SCHOENENBERGER's Fall, der als puerperale Form der Osteomalacie aufzufassen ist, während v. RECKLINGHAUSEN's Fall einer jener seltenen ist, welche Männer im besten Lebensalter betreffen. Bei HIRSCHBERG's Fall fehlt eine genauere Anamnese, besonders läßt sich auch nicht feststellen, ob die Person geboren hatte und im Anschluß daran erkrankt war. In dem von mir mitgeteilten Falle liegt eine puerperale Erkrankung sicher nicht vor, die letzte Geburt liegt Jahrzehnte zurück, und die Frau hatte niemals unter rheumatischen Schmerzen zu leiden, erst in der allerletzten Zeit ihres Lebens traten die Anzeichen einer Erkrankung des Knochensystems auf, so daß wir es demnach mit einer senilen Osteomalacie zu tun haben. Schon hier möchte ich auf die eigentümliche Tatsache aufmerksam machen, daß die Kranke bis zu ihrem Tode niemals über Knochenschmerzen spontan, noch beim Betasten klagte, daß laut Krankengeschichte auch die Spontanfraktur des Oberschenkels völlig schmerzlos erfolgte und selbst bei passiven abnormen Bewegungen blieb, so daß klinisch niemals an Osteomalacie gedacht wurde. Die Schmerzhaftigkeit des Knochensystems gehört auch bei der senilen Form so sehr zum typischen Krankheitsbilde, daß schon VIRCHOW betonte, wie oft dadurch der Gedanke an eine entzündliche Natur der osteomalacischen Knochenerkrankung geweckt wurde. Jedenfalls kann aus den allgemeinen Gesichtspunkten soviel entnommen werden, daß das Riesenzellensarkom nicht als Kombination einer besonderen Form der Osteomalacie, etwa der puerperalen, der jugendlichen oder der senilen, sondern überhaupt bei der Osteomalacie auftreten kann. Weiterhin läßt sich aus der Übereinstimmung der vier Fälle bezüglich der osteomalacischen Knochenerkrankung mit Sicherheit erschließen, daß die Tumorbildung Kombination einer echten über das ganze Skelet verbreiteten Osteomalacie ist, daß keine Ostitis malacissans im Sinne BILLROTH's, unter der Einwirkung der Tumoren entstanden, vorliegt.

Auf die osteomalacische Erkrankung des Knochensystems und ihre zahlreichen noch dunklen Punkte einzugehen, liegt nicht in meiner Absicht, vielmehr möchte ich versuchen, die kaum minder schwierige Frage

über die Genese und den Zusammenhang der Hauptmomente der vorliegenden interessanten Erkrankung zu erörtern.

Im Vordergrunde der ganzen Erkrankung steht natürlich die osteomalacische Knochenveränderung, obwohl sie sonderbarerweise zu Lebzeiten der Kranken nicht zum klinischen Ausdruck gekommen war. Gleichwohl müssen wir, wie schon mehrfach erwähnt, unbedingt daran festhalten, daß diese Erkrankung eine durchaus selbständige primäre Erscheinung darstellt, eine echte Osteomalacie des gesamten Skelets vergesellschaftet mit Veränderungen, welchen v. Recklinghausen den Namen der Ostitis fibrosa beilegte, keineswegs aber, wie auch Schoenenberger ausdrücklich hervorhebt, eine durch die Tumoren hervorgerufene sekundäre Ostitis malacissans, welche „infolge der Multiplizität der Tumoren konfluierend eine allgemeine Ausbreitung gewonnen hätte“. Schon Hirschberg sah in diesem Nachweis den Hauptzweck seiner Arbeit, die Tumorentwicklung bildet für ihn das letzte Glied in der ganzen Kette der krankhaften Prozesse. Allerdings geht er dabei von unrichtigen Voraussetzungen aus, denn wohl schwerlich wäre nach einer Beobachtung wie der v. Recklinghausen's und Schoenenberger's die Vermutung aufgestiegen, wie sie Hirschberg mit seiner „sekundären Sarkomentwicklung“ zum Ausdruck bringt. Unter Zugrundelegung der Virchow'schen Lehre über die Sarkomentwicklung bei durch erschöpfende Krankheit oder traumatische Einwirkung bedingter Gewebsveränderung drückt sich Hirschberg folgendermaßen aus: „Die ungewöhnliche Weichheit der Knochen hat eine geringere Widerstandsfähigkeit derselben gegen traumatische Schädlichkeiten mit sich gebracht. Das ersehen wir aus den zahlreichen kleinen Blutungen, die gewiß kleinen mechanischen Schädigungen, die vom gesunden Knochen reaktionslos ertragen worden wären, ihren Ursprung verdanken. In diesen degenerierten und von Cysten durchsetzten Knochen konnten also Frakturen sehr leicht eintreten ... In der Tibia nun hat der Reiz der Fraktur den Anstoß zur Entwicklung des Sarkoms auf dem günstig darauf vorbereiteten Boden gegeben.“ Bestände dieser Satz zu Recht, so müßten wir auch an anderen Stellen, wo Frakturen bestehen, Tumoren und mutatis mutandis überall da, wo Tumoren bestehen, auch Frakturen finden. Das ist aber keineswegs der Fall, vielmehr erwähnt schon v. Recklinghausen als beachtenswert und interessant, daß die Stellen heftiger und plötzlicher Reizung, nämlich die Frakturstellen, tumorfrei geblieben waren, und daß da, wo eine mäßige Tumorbildung aufgetreten war, unbedingt diese für älter als die Fraktur angesehen werden mußte. Hirschberg schon legte sich übrigens obigen Einwand vor, tat ihn aber damit ab, daß er annahm, daß wahrscheinlich zur Zeit der Entstehung der Fraktur die Allgemeinschädigung des Knochens noch nicht eine derartige war, daß der Reiz der Fraktur zur Entstehung eines Sarkoms genügte. Hätte Hirschberg weitere Tumoren auffinden können, welche nicht an Bruch-

stellen lagen, wäre er wohl kaum zu seiner unrichtigen Auffassung gelangt, indem er sich von der vielfachen Unabhängigkeit zwischen Frakturen und Tumoren hätte überzeugen können.

Man könnte vielmehr an das umgekehrte Verhältnis denken, daß die Tumoren die Frakturen ausgelöst hätten, besonders wenn man den SCHOENENBERGER'schen Fall ansieht, wo keine der obduzierten Frakturen ohne Sarkomentwicklung vorgefunden wurde. Aber auch diese Annahme erscheint nicht annehmbar und veranlaßte SCHOENENBERGER, sich folgendermaßen auszudrücken: „Wenn wir uns vergegenwärtigen, daß bei einer Osteomalacie Frakturen ja an und für sich schon nichts besonders Seltenes sind, so scheint uns, wenn wir auch zugeben, daß ein Teil der Frakturen in der osteomalacischen Erweichung ihren Grund haben mag, zur Erklärung der großen Multiplizität derselben in unserem Falle die Annahme zulässig, daß die Tumorbildung in ihren ersten Anfängen, an Stellen, wo schon normalerweise große Anforderungen an den Knochenapparat gestellt werden, und zudem gerade in der Corticalis, also gerade an der statisch wichtigsten Partie des Knochenquerschnittes, genügte, um in dem durch osteomalacische Vorgänge im allgemeinen schon weniger widerstandsfähigen Knochen eine Kontinuitätstrennung hervorzurufen." In der Tat scheint es am angemessensten, bei der Entstehung der Frakturen der osteomalacischen Grunderkrankung den Hauptwert zuzuschreiben und die Tumoren nur soweit verantwortlich zu machen, als sie die schon ohnehin weniger festen Knochen an den Stellen ihres Sitzes widerstandslos gegen äußere selbst geringfügige Traumen machen und so die Entstehung der Frakturen begünstigen, dies aber nicht, wie SCHOENENBERGER will, in ihren ersten Anfängen und weil sie ihren Sitz in der Corticalis haben, vielmehr, wie ich glaube hervorheben zu müssen, erst wenn sie eine gewisse Größe erlangt und die Corticalis mehr oder weniger zerstört haben, denn, wie schon erwähnt, sitzen die Tumoren durchaus nicht immer von allem Anfange an in der Corticalis, sondern können sich ebensogut auch in den zentralen Teilen entwickeln und nach der Peripherie vordringen.

Bei einer derartigen Bemessung des Verhältnisses zwischen Fraktur und Tumorbildung bleibt dann nur noch als schwierigste Frage die nach der Ursache der Sarkomentwicklung übrig. Wenngleich nun auch die Auffassung HIRSCHBERG's, die Ursache der Sarkomentwicklung in grobmechanischen äußeren Einflüssen zu suchen, nicht haltbar ist, bleibt vielleicht doch ein Körnchen Wahrheit in ihr enthalten, insofern überhaupt mechanische Ursachen in Betracht kommen. „Als ein Gesetz läßt sich hiernach hinstellen," schreibt v. RECKLINGHAUSEN, „daß diejenigen Abschnitte der Röhrenknochen und diejenigen kurzen spongiösen Knochen vorwiegend betroffen wurden, welche am meisten zu tragen haben [1]), diejenigen Stellen der einzelnen Skeletteile, an welchen Zug-

[1]) Bis hierher im Original gesperrt gedruckt.

und Druckkräfte die Knochenmasse am stärksten angreifen, also da, wo die Compacta beim ausgewachsenen normalen Röhrenknochen die größte Dicke erreicht.“ Nicht in dem plötzlich eintretenden Reiz der Fraktur, sondern vielmehr in den leisen stetig wirkenden statischen Momenten wäre demnach die Ursache der Tumorentwicklung zu suchen. In der Tat scheint sich für diese Auffassung besonders auch bei der Betrachtung unseres Falles aus der Lokalisation der Tumoren eine gewisse Berechtigung zu ergeben. Wir finden ja zunächst kleine Geschwülste in den Wirbelkörpern, besonders der Lendenwirbelsäule und im Kreuzbein, welche sich mit der Körperbelastung in einen ursächlichen Zusammenhang bringen ließen. „Die hochgradige Verkürzung der Wirbelkörper lehrt klar die Richtung der wirkenden Kraft im Sinne der Schwerkraft“, ja die erhöhte Belastung der unteren Wirbelsäule gegenüber der oberen würde in der Lokalisation der Geschwülste ihren besonderen Ausdruck finden. Noch deutlicher tritt die Wirkung der statischen Momente, die Kombination von Zug und Druck, an den Knochen des Beckens hervor, wo wir zahlreiche zum Teil beträchtliche Geschwulstknoten finden. Am linken Femur hat sich ein größerer Tumor in der Mitte der Diaphyse entwickelt, und endlich zeigen sich besonders die Rippen von zahlreichen Geschwulstknoten durchsetzt und zwar gerade diejenigen, welche bei der Atembewegung die größten Exkursionen zu machen haben, gerade an den Stellen, wo ein starker Muskelzug wirkt. Auch am rechten Olekranon ließe sich die Tumorbildung auf die Zugwirkung des Triceps zurückführen.

Aber wie schon SCHOENENBERGER, so können auch wir v. RECKLINGHAUSEN's Ansicht nicht in vollem Umfange annehmen, indem sich doch an manchen Stellen Tumoren finden, wo wir statische Momente und Muskelzug nicht als wesentlich bezeichnen können, z. B. der Tumor im Schädeldach (linkes Seitenwandbein nahe der Sut. occip.). Auch der Ansicht v. RECKLINGHAUSEN's, daß die Corticalis in jedem Falle Mutterboden der Tumoren zu sein scheint, welcher sich SCHOENENBERGER anschließt, muß ich in dieser Bestimmtheit entgegen treten, denn ich fand sowohl im 3. und 4. Lendenwirbel als auch im rechten Femur vollständig inmitten des Markes gelegene kleine Geschwülste, welche zweifellos ohne jeden Zusammenhang mit der Corticalis waren. Niemals allerdings, so meinen auch wir, entwickeln sich die Sarkome aus dem periostalen Gewebe, sondern stets im Innern der Knochen, und zwar zumeist aus fibrösem Mark, dessen Übergang in das Tumorgewebe sich an allen Stellen nachweisen läßt, gewissermaßen „in den Zentren des aktiven Vorgangs, in welchen die Reizmomente am frühesten einsetzten“, in welchen, wie noch auszuführen sein wird, sie den höchsten Grad der Veränderungen hervorriefen. Im Gegensatz aber nun zu den bisher bekannten Fällen finden sich in dem unseren zwei erbsengroße Tumoren mitten im Fettmark des linken Oberschenkels ohne eine fibröse Über-

gangszone, so daß die Deutung ihrer Entstehung aus einem erst fibrös umgewandelten Markgewebe auf Schwierigkeiten zu stoßen scheint. Wenn schon es wohl denkbar wäre, daß eine vorher bestandene kleinste Insel fibrösen Gewebes ganz in dem Tumor aufgegangen sein könnte, so scheint es mir doch auch nicht unwahrscheinlich, daß sich hier Anklänge an den bereits erwähnten Fall MARCHAND's, auf den ich unten noch zurückkommen werde, vorfinden und vielleicht ein Übergang besteht, durch den die Trennung der in Rede stehenden Fälle von dem MARCHAND'schen sich überbrücken ließe. Die Zusammensetzung des Tumors aus runden und kurzspindligen Zellen würde sich ebenso erklären lassen aus einer Entstehung aus dem Lymphmark mit einer erst gleichzeitigen oder späteren Differenzierung der Rundzellen in kurzspindlige.

Die stetig wirkenden Zug- und Druckwirkungen führen nun nach v. RECKLINGHAUSEN's weiteren Ausführungen zu Veränderungen der lokalen Blutgefäße, welche weiterhin vielleicht auf die Tumorbildung von Einfluß sind; sie finden ihren Ausdruck in der Anhäufung von Blutpigment in den Grenzgebieten von Lymph- und Fasermark, in Blutstase innerhalb der venösen Kapillaren, hyaliner Degeneration der Wand kleinster Arterienäste, in der Verlegung der Kapillaren durch Fett, welch letzteren Vorgang auch schon MOMMSEN beobachtete. Auch SCHOENENBERGER findet sich mit der v. RECKLINGHAUSEN'schen Annahme in Übereinstimmung, nur gelangt er zu ihr nicht auf dem Wege statischer Einwirkungen sondern einfach durch den hydrostatischen Druck „wie er im Gefäßrohr herrscht und als solcher zur Stase führt". Er schreibt: „Zur Stütze unserer Annahme möchten wir die zahlreichen Pigmentkörner anführen, die gerade an den Partieen, wo Stase und Tumorentwicklung am bedeutendsten, auch am stärksten vorgefunden werden, während sie an anderen Orten wie z. B. den Rippen, wo die Stase eine geringere sein mußte, auch in bedeutend vermindertem Quantum angetroffen wurden mit einer ebenfalls weniger starken Tumorentwicklung." Die SCHOENENBERGER'sche Ansicht ist in dieser Ausdehnung sicher nicht zutreffend, wie am besten durch meinen Fall bewiesen wird, wo gerade in den Rippen die Tumoren außerordentlich zahlreich, besonders aber Lymph- und Fasermark und das Tumorgewebe selbst mit massenhaften Pigmentschollen durchsetzt waren, die stellenweise zu großen Klumpen verschmolzen.

Die Pigmentanhäufungen stehen in einem proportionalen Verhältnis zur Tumorentwicklung, sie treten zwar auch unabhängig von diesen im Lymph- und Fasermark auf, finden sich aber stets am ausgesprochensten in der Nähe der Geschwulstknoten; sie bilden diesen gleichwertige Erscheinungen gemeinsamen Ursprungs. In diesem Zusammentreffen liegt ein Grund vor, beide auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen, auf einen Reiz, welcher einmal zu Gewebsblutungen, die dann die bekannten

regressiven Veränderungen durchmachten, andrerseits zur Sarkomentwicklung Veranlassung gab. Die Tumoren stellen einen produktiven Vorgang dar, welcher vielleicht im Zusammenhang steht mit dem atrophierenden Prozeß der osteomalacischen Erkrankung, kurz, wenn wir die Osteomalacie als „atrophierende" Entzündung auffassen, so erscheint beides als der Ausdruck eines entzündlichen Prozesses. v. Recklinghausen fand die Sarkome stets inmitten des fibrösen Gewebes, offenbar ihrem Hauptsitz, sie schienen sich stets da entwickelt zu haben, wo die Reizmomente am frühesten eintraten und am häufigsten wiederkehrten, so daß sie allgemein den Ort des ersten Beginns des fibrösen Prozesses bezeichnen und gewissermaßen die letzte Phase im Entwicklungsgange des Fasermarkes darstellen würden. Die entzündlichen Reize, welche auf das Knochensystem einwirken, können a priori überall ihre Wirkung entfalten, rufen aber an den Stellen die wesentlichsten Veränderungen hervor, welche bereits durch statische Momente und dadurch bewirkte Veränderungen — so können wir die v. Recklinghausen'schen Hypothesen verwerten — besonders disponiert erscheinen. Daß ein fremdartiger Reiz zur Bildung fibrösen Marks und im Anschluß daran zu fibröser Ostitis führen kann, davon kann man sich an den eigenartigen Knochenveränderungen bei Prostatakarcinom überzeugen. Auch bei der reinen Osteomalacie bilden sich ähnliche Veränderungen aus, welche in Form der v. Recklinghausen'schen Ostitis fibrosa am Schädeldach unseres Falles zum Ausdruck gelangen, im wesentlichen aber überwiegt zumeist der Abbau des Knochens, der Schwund von Corticalis und Spongiosabalken unter Bildung weiter Markräume.

Mit Virchow glaubt auch v. Recklinghausen an eine Verwandtschaft der reinen Osteomalacie mit den chronischen atrophierenden Entzündungen der Parenchyme, also an die Auffassung der Osteomalacie als eine Art der Ostitis, wie aus folgenden Worten hervorgeht: „Können wir diese Prozesse (deformierende Ostitis, osteoplastische Karcinose) hyperplasierende Entzündungen nennen, so dürfen wir die reine Osteomalacie den „atrophierenden" Entzündungen anreihen, denjenigen Entzündungen, bei welchen die spezifischen Elemente der Parenchyme nach und nach verloren gehen, also den chronischen parenchymatösen Entzündungen, welche von der heutigen Pathologie, freilich nicht ohne Widerstreit, an den drüsigen Organen, besonders an den Muskeln und den nervösen Organen aufgestellt werden."

Somit neige ich also zu der Annahme, daß es nicht richtig ist, die Ursache für die Entstehung der Tumoren lediglich in lokalen Verhältnissen zu suchen, daß dieselben vielmehr als das letzte Glied in der Kette der pathologischen Veränderungen, als der exzessive Ausdruck der Allgemeinerkrankung aufzufassen sind, der an den Stellen, wo besondere lokale Einflüsse begünstigend wirkten, in markantester Weise augenscheinlich wurde. Die Gewebsschädigung, welche sich in der

allgemeinen osteomalacischen Skeleterkrankung dokumentiert, findet ihren weiteren Ausdruck in der fibrösen Umwandlung des Markes, welche an den Stellen, wo noch die lokalen Reize der statischen Momente und Gefäßalterationen hinzutreten, sich zu einer starken Wucherung des fibrösen Gewebes bis zur Bildung sarkomatöser Geschwülste steigert, daneben aber entstehen unter dem gleichen ursächlichen Einfluß und den gleichen lokalen Bedingungen Blutaustritte, welche die bekannten Metamorphosen durchmachen.

Es scheint daher aus dem Vorstehenden auch die lokale Gemeinschaft der Tumoren und der Pigmentanhäufung erklärlich, insofern auch ihre Entstehungsursache die gleiche ist. Die Geschwülste sind als polymorphzellige Riesenzellensarkome zu bezeichnen, welche ein vom Blut herrührendes Pigment führen, wie es bei Sarkomen an allen anderen Stellen des Körpers gelegentlich vorkommen kann; somit gehören die Tumoren auch nicht zu den eigentlichen Melanosarkomen, welche Ribbert, eben in der Absicht, sie von solchen blutpigmentführenden Sarkomen zu trennen, als Chromatophorome bezeichnete.

Greifen wir nunmehr noch einmal auf den bereits erwähnten Fall Marchand's zurück, so müssen wir die Deutung als „graduelle Steigerung des Prozesses“ doch wohl so auffassen, daß die Ursache der Osteomalacie auch die der Myelome war. Eine andere Deutung aber haben auch wir von den vorliegenden Fällen nicht gegeben, nur daß dort die Geschwülste aus dem Lymphmark hervorgingen, während hier erst als Zwischenstufe die Bildung des Fasermarkes eintrat, und beträchtliche Blutungen das Bild modifizierten, daneben aber fanden sich auch kleine Geschwülste, welche sehr wohl auch als direkt aus dem Lymphmark entstanden gedeutet werden konnten. Der Marchand'sche Fall scheint also eine gewisse Analogie mit dem uns beschäftigenden zu bieten. Damit verschwimmen die Grenzen der von uns eingehend besprochenen Form der Osteomalacie mehr und mehr; wennschon nach den bisherigen Ausführungen von einer Kombination von Osteomalacie und Sarkomen gar keine Rede mehr sein kann, so drücken wir uns vielleicht nunmehr am besten so aus: *Neben den rarefizierenden Vorgängen am Knochen treten bei der Osteomalacie noch hyperplasierende Prozesse auf, welche ihren Ausdruck nicht nur in der Bildung junger Knochensubstanz zu finden brauchen, sondern auch an besonders disponierten Stellen durch exzessive Wucherung des Markgewebes zu zirkumskripten Tumoren führen können.*

Mit meinen Ausführungen bin ich unwillkürlich mehr auf die Grundfrage der Osteomalacie eingegangen, als in meiner Absicht lag, und ich glaube ausdrücklich hervorheben zu müssen, daß ich, weit entfernt davon, hier eine feste Ansicht aufzustellen, nur versuchen

wollte, eine Erklärung für die interessante vorliegende Beobachtung zu geben.

Wir sahen, wie die — allerdings hypothetischen — chronisch-entzündlichen Reize bei der Osteomalacie die mannigfachsten Gewebsveränderungen auszulösen imstande sind, wie die an für sich schon komplizierten Verhältnisse in seltenen Fällen eine weitere Verwicklung dadurch erfahren können, daß aus dem fibrös umgewandelten Mark als Endausgang ein malignes Tumorgewebe hervorgeht. Die Hypothese von der entzündlichen Natur der Osteomalacie steht leider auf schwachen Füßen, es spricht vielerlei gegen sie, nicht zuletzt auch das eigentümliche strichförmige Auftreten der Erkrankung im Bereich gewisser Flußniederungen, zu denen übrigens nach den neuerlichen Erfahrungen des Herrn Professor Schmorl auch das sächsische Oberelbtal gehört.

Mit wenigen Worten will ich nun auch der Cystenbildung Erwähnung tun. Außer in den vier Fällen, welche uns bisher beschäftigt haben, wird eine solche auch von v. Recklinghausen im Fall V und VI seiner oft zitierten Abhandlung erwähnt, ferner schon von Ribbert, Ziegler, G. Engel und von Langendorff und Mommsen. Die beiden letzten Fälle scheinen in naher Beziehung zur Osteomalacie gestanden zu haben, namentlich wurde der Fall Mommsen's wegen der zahlreichen Frakturen und der Schneidbarkeit des Schädeldaches als ausgesprochene Osteomalacie aufgefaßt. Wir werden gut tun, zwei Arten von Cysten zu unterscheiden, einmal solche, welche im Zusammenhang mit Tumoren, innerhalb oder angrenzend an diese, stehen, andrerseits solche, welche unabhängig von Geschwülsten im Knocheninnern auftreten; nur die vier oben besprochenen Fälle gehören der ersten Gruppe an. Diese Art scheint unmittelbar aus größeren Blutungen im Bereiche des Tumors hervorzugehen, wodurch das Gewebe der Zerstörung und Verflüssigung anheimfällt, darauf deutet sowohl der flüssige braune Inhalt als auch das mikroskopische Bild der Cystenwand, welche aus einem von Blutungen und massenhaften Pigmentanhäufungen durchsetzten Sarkomgewebe besteht, hin. In meinem Falle treten sie besonders zahlreich an den Rippen auf, wo sie sich als fluktuierende Säckchen nach der Pleurahöhle vorwölbten, nur am linken Femur fand sich noch eine walnußgroße mit einem Tumor in Zusammenhang stehende, welche teils von verdicktem Periost wie an den Rippen, teils von dünnen Knochenplättchen nach außen begrenzt wurde. Lücke erwähnt in seiner Besprechung der myelogenen Sarkome noch eine andere Möglichkeit, nach der Knochencysten durch fettige Degeneration der Tumorteile zustande kommen können, eine Entstehungsweise, für die im vorliegenden Falle kein Anhaltspunkt sich ergibt.

Aber auch die zweite unabhängig von Tumoren auftretende Art von Cysten, deren Wand von einem verdichteten fibrösen Gewebe gebildet wird, ist aller Wahrscheinlichkeit nach auf Blutungen zurückzuführen,

wie sie besonders gern im Knochenmark bei der Osteomalacie auftreten; es spricht dafür neben dem gelbflüssigen Inhalt auch der Befund von Hämatoidinkristallen, wie ihn ENGEL und MOMMSEN erhoben. In jedem Falle sind, wie auch HIRSCHBERG betont, die Cysten durch den Mangel einer epitheltragenden Membran als Erweichungscysten gekennzeichnet, welche nicht als primäre sondern nur als Folgeerscheinungen angesehen werden können. Die Annahme, daß mit der Cystenbildung ein Stillstand des osteoplastischen Prozesses an den betreffenden Stellen eingetreten sei, wie RINDFLEISCH und v. RECKLINGHAUSEN (Fall V) annehmen, erscheint in unserem Falle unwahrscheinlich.

Die Mitteilung des vorliegenden Falles findet ihre Berechtigung zur Genüge in der enormen Seltenheit der komplizierten Erkrankung, deren endgültige Erklärung wahrscheinlich erst mit der definitiven Ergründung von Ursache und Wesen der osteomalacischen Grunderkrankung zu erwarten sein wird.

Nachtrag.

Auf der 33. Versammlung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie hat inzwischen REHN von einem neuen Falle Mitteilung gemacht. Bei einem 23 jährigen Mädchen, welches an heftiger Coxalgie litt, zeigte sich 10 Monate nach Beginn der Erkrankung ein Tumor der einen Ulna, welcher sich bei der Operation als Myeloidsarkom erwies. Schon nach 2 Monaten trat eine neue Geschwulst der linken Beckenschaufel auf, welche durch eine ausgedehnte mühsame Operation entfernt wurde. Beide Male waren die Tumoren nicht scharf begrenzt, sondern gingen ganz diffus in die anscheinend normalen Knochenpartieen über, so daß umfangreiche Auskratzungen vorgenommen wurden, bei welchen die außerordentliche Weichheit der Knochensubstanz auffiel. Von weiteren Operationen wurde Abstand genommen, als neue Tumoren an einem Femur, den Rippen und Unterschenkeln auftraten. Nach 10 Jahren, während welcher Zeit sich hochgradige Deformitäten und Spontanfrakturen der Extremitäten unter allmählicher Zunahme der Tumoren an Zahl und Größe ausbildeten, ging die Person unter hochgradigem Marasmus zugrunde.

Herr Professor REHN hatte schon früher in liebenswürdiger Weise mir Skeletteile sowie auch mikroskopische Präparate dieses Falles gezeigt, auch im SENKENBERG'schen Institut hatte ich Gelegenheit, solche zu sehen. Ich konnte mich überzeugen, daß es sich zweifelsohne um eine osteomalacische Erkrankung des Gesamtskelets handelte, und daß auch

das histologische Bild der Tumoren vollständig dem der bisher bekanntgegebenen Fälle entsprach.

Das Interessante des Falles, welcher sich somit der von mir besprochenen Gruppe anreiht, liegt in der langen Krankheitsdauer, welche die pathologischen Veränderungen im Skelet ganz exzessive Grade erreichen ließ, und vor allem in dem Umstand, daß klinisch zuerst die Tumoren in Erscheinung traten, während lange Zeit keine Andeutung einer osteomalacischen Erkrankung bestand. Rehn glaubt, ohne auf die Osteomalacie einzugehen, an eine entzündliche Natur der Tumoren.

Da der Fall eingehend von anderer Seite abgehandelt werden wird, beschränke ich mich auf diese kurze Mitteilung.

Literaturverzeichnis.

K. Hirschberg, Zur Kenntnis der Osteomalacie und Ostitis malacissans, Ziegler's Beiträge Bd. VI 1889.

v. Recklinghausen, Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Karcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen, Festschrift der Assistenten Virchow's 1891.

Schoenenberger, Über Osteomalacie mit multiplen Riesenzellsarkomen und multiplen Frakturen, Virchow's Archiv Bd. 165 1901.

Marchand, Berliner klinische Wochenschrift Nr. 29 1886. Sitzungsbericht des ärztl. Vereins zu Marburg 5. Aug. 1885.

XIV.

Untersuchungen über die Herkunft der Plasmazellen in der Leber.

Von

Vittorio Porcile,
Assistent der chirurgischen Klinik zu Genua.

Aus dem pathologischen Institut in Leipzig.

Hierzu Tafel XIII und 1 Figur im Text.

Trotz der zahlreichen Untersuchungen über die Plasmazellen sind der Ursprung dieser Elemente, ihre Bedeutung und ihr Schicksal noch offene Fragen. Es würde zu weit führen, den Inhalt der verschiedenen Abhandlungen hier wiederzugeben. Übrigens findet sich über die meisten ein ausführlicher Bericht in der Arbeit von PAPPENHEIM.[1]) Ich werde mich daher über das Allgemeine kurz fassen und ausführlicher auf die Arbeiten eingehen, die in näherer Beziehung zu meinen eigenen Untersuchungen stehen.

Die Plasmazellen, die heutzutage den Gegenstand vieler Erörterungen bilden, sind die von UNNA beschriebenen. Im allgemeinen kann man für sie folgende Kennzeichen aufstellen: rundlich-ovale Form, exzentrischer Kern, randständiges Chromatin des Kernes, feinkörniges (UNNA) oder krümliches (VON MARSCHALKÒ) basophiles Protoplasma, heller Hof um den Kern. Ihre Größe schwankt erheblich: 6—16 μ. Doch kommen diese Kennzeichen nicht allen Zellen dieser Art in gleichem Maße zu. Plasmazellen treten auch in normalen Organen (menschliche Milz, Lymphdrüsen und Milz von Kaninchen) in geringer Menge auf; hauptsächlich finden sie sich aber in veränderten Geweben, besonders in den verschiedensten Granulationsgeweben (Hautgranulomen, Tuberkulosis,

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. 169 1902.

Syphilis usw.). Über ihren Ursprung gibt es bekanntlich besonders zwei Theorieen: nach der einen entstehen sie aus Elementen des Bindegewebes; die andere läßt sie von Blutelementen, besonders von Lymphocyten abstammen. Neben den Vertretern der einen oder der anderen Ansicht, nehmen manche Forscher beide gleichzeitig an. Die Theorie der Entstehung aus dem Bindegewebe geht zurück auf Unna: derselben pflichten auch van der Speck und Hodara, Pappenheim und Foà bei. Es ist aber zu bemerken daß, während Unna, sowie auch van der Speck und Hodara die Plasmazellen aus den gewöhnlichen Spindelzellen abstammen lassen, Pappenheim und Foà in dem Bindegewebe (nach Analogie mit der Ribbert'schen Theorie über die kleinzellige Infiltration und auch, wie uns scheint, der von Saxer ausgesprochenen Meinung entsprechend) zwei Hauptformen von Zellen unterscheiden, die fibroplastischen und die lymphoiden Zellen; aus den letzteren lassen sie die Plasmazellen sich entwickeln. Nach Marchand stammen die Plasmazellen ebenfalls aus den lymphoiden Elementen des Bindegewebes ab; diese können sich aber, nach seinen Beobachtungen am entzündeten Netze, aus gewucherten Adventitiazellen der Gefäße entwickeln, ohne daß dies ihre einzige Entstehung zu sein braucht. Indem M. einen Übertritt der lymphoiden Elemente aus dem Gewebe in die Gefäße — nicht bloß in den blutbildenden Organen, sondern auch an anderen Bildungsstätten — annimmt, würde sich die Übereinstimmung der Lymphocyten inner- und außerhalb der Gefäße auch ohne ausschließliche Auswanderung derselben erklären. Kürzlich hat sich auch Bosellini für den Bindegewebsursprung der Plasmazellen erklärt.

Die Theorie der ausschließlich hämatogenen Entstehung hat als Hauptvertreter von Marschalkò, nach dem die Plasmazellen nur von aus dem Blut ausgewanderten Lymphocyten abstammen. Auf seiner Seite stehen Jadassohn, Schottländer, Krompecher, Schlesinger, mit gewissen Modifikationen auch Justi sowie Enderlen und Justi.

Maximow legt für den Ursprung der Plasmazellen besonderen Wert auf seine sog. Polyblasten, die er zum Teil aus vorher im Bindegewebe vorhandenen (gemäß der Ansicht Ribbert's und Saxer's) Keimen, zum Teil aus dem Blut durch Emigration herleitet. Deutlicher spricht sich Joanovics für einen gemischte Ursprung aus. Nach ihm können sowohl die Blutelemente, Lymphocyten und mononukleären Leukocyten, als auch Bindegewebszellen den Ursprung der Plasmazellen bilden; nur sei der erstere Fall häufiger. Die Möglichkeit eines doppelten Ursprungs nimmt auch Almkvist an; er unterscheidet sogar der Entstehung nach zwei besondere Arten von Plasmazellen, den lymphocytären Typus nach v. Marschalkò und den bindegewebigen nach Unna.

Bezüglich der Möglichkeit einer Vermehrung der schon entwickelten Plasmazellen und der Art ihrer Vermehrung geben die meisten Forscher

keine oder nur ausnahmsweise Mitosen zu; einige sprechen von direkter Teilung (UNNA).

Was die Bedeutung der Plasmazellen anlangt, so wird von der Mehrheit der Autoren anerkannt, daß sie bei pathologischen Prozessen in den Geweben auftreten; obwohl auch in normalen Organen Plasmazellen gefunden wurden.

UNNA identifiziert die Plasmazellen mit den epitheloiden Zellen der Tuberkel und mit den Sarkomzellen; aber für diese Anschauung hat er keine Anhänger gefunden: JADASSOHN, VON MARSCHALKÒ, ENDERLEN und JUSTI erklären sich sogar offen dagegen.

Verschieden sind auch die Meinungen über das Schicksal der Plasmazellen. Nach UNNA sind sie regressiv veränderte Gebilde, die durch homogene Schwellung zugrunde gehen; zuweilen aber teilen sie sich vorher amitotisch in kleinere Zellen mit stärker färbbarem Kerne: Tochterplasmazellen.

VON MARSCHALKÒ läßt die Frage unbeantwortet.

SCHOTTLÄNDER gibt ohne weiteres eine progressive Umwandlung der Plasmazellen in Bindegewebszellen zu. Dieser Meinung stimmt KROMPECHER bei, der Übergangsformen zwischen Plasma- und Bindegewebszellen fand. Nach FOÀ gehen die Plasmazellen entweder zugrunde oder bilden sich wieder zu lymphocytoiden oder ovalen oder länglichen Elementen zurück, die zwischen den Fasern des Bindegewebes liegen bleiben, ohne aber selbst die Fähigkeit zu besitzen Zwischensubstanz zu produzieren. BOSELLINI, der die Plasmazellen in Hautgranulomen untersucht hat, kommt zu dem Schluß, daß einige sich in Bindegewebszellen umwandeln können, andere sich so verändern, daß sie den Epitheloidzellen ähnliche Gebilde darstellen, oder zu hyalinen Elementen werden.

Zur Lösung der erwähnten Fragen wurden bei den zahlreichen Untersuchungen die verschiedensten Gewebe und Organe verwandt, hauptsächlich aber das Granulationsgewebe; die Hautgranulome, die tuberkulösen und syphilitischen Neubildungen, das chronische Entzündungsgewebe um die Tumoren usw. VON MARSCHALKÒ, ENDERLEN und JUSTI und FOÀ haben zu demselben Zweck Entzündung in der Kaninchenleber hervorgerufen. FOÀ brauchte zur Einspritzung organische Extrakte, die anderen Karbolsäure. In seinen Versuchen bemerkte VON MARSCHALKÒ schon in den früheren Stadien um die Gallengänge und besonders um die Blutgefäße dichte Haufen von Lymphocyten, die zum großen Teil aber auch im Lumen der Gefäße selbst oder in deren Wandung liegen. In den Lymphocytenanhäufungen finden sich auch Plasmazellen. Von ihnen sind nur einige völlig entwickelt, manche zeigen den charakteristischen Kern, haben jedoch weniger Protoplasma. In den späteren Stadien zeigen sich Plasmazellen mit mehreren Kernen, einige weisen eine längliche Form auf; doch ist dadurch eine Umwandlung derselben

in freie Bindegewebszellen keinesfalls erwiesen. Als feststehend nimmt dieser Forscher an, daß die Plasmazellen aus den Lymphocyten des Blutes entstehen. Beweis hierfür sind die Vermehrung der Lymphocyten im Blute, die Anhäufung derselben um die Gefäße und das Vorkommen von Übergangsformen zwischen beiden.

Enderlen und Justi finden in der ersten Zeit Plasmazellen nur in mäßiger Anzahl vor. In beträchtlicher Menge treten sie erst in späteren Stadien auf, besonders an den Übergangsstellen des jungen Bindegewebes zum Lebergewebe, gemeinsam mit Lymphocyten und einkernigen größeren Leukocyten. Ihr Vorkommen ist an die Blutgefäße gebunden. Für ihre Abkunft und ihr zeitliches Auftreten möchten diese Autoren ihre Experimente nicht verwertet wissen.

Foà hat bei dem Studium der cellulären Produktion nach Entzündung den Plasmazellen seine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Zunächst hat er Einspritzung von organischen Extrakten in die Leber gemacht. In den ersten Stadien zeigt sich die Reaktion hauptsächlich in der Auswanderung von polymorphen Leukocyten in die nekrotischen Herde. In den folgenden Tagen ist eine Zone von Bindegewebe entstanden, die zwischen den spindelzelligen Elementen zahlreiche polynukleäre Leukocyten und eosinophile Zellen enthält; aus einigen Bindegewebszellen haben sich Riesenzellen entwickelt, besonders da, wo sich eine große Menge Pigment (Hämosiderin) infolge Zerfalls von roten Blutkörperchen gebildet hat. Bis dahin sind die Plasmazellen sehr selten vorhanden. Sie werden zahlreicher nach 6—8 Tagen, und sie sind in Reihen oder in Haufen angeordnet in dem peripherischen Teil der Bindegewebszone; zuweilen liegen sie längs der Gefäße oder um die Gallenkanälchen herum, sie finden sich auch zwischen den in der Nähe liegenden Leberzellen um die dazwischen befindlichen Kapillaren. In der folgenden Periode zeigt das Gewebe der Neubildung einen fortgeschritteneren Grad der Organisation; die Infiltration mit Leukocyten und die eosinophilen Zellen sind vermindert: auch die Plasmazellen haben bedeutend abgenommen. Analoge Resultate hat Foà erzielt, indem er die Entwicklung des entzündlichen Prozesses um nekrotische Herde, die er durch eine glühende Nadel hervorgebracht hatte, an Lebern von Kaninchen und Meerschweinchen studierte.

Ich habe schon erwähnt, daß Foà sich für die histogene Entstehung der Plasmazellen ausgesprochen hat. — Die runden, lymphocytenähnlichen Elemente, die nach seiner Ansicht im Bindegewebe liegen und von den fixen Zellen verschieden sind, sollen in Ruhe bleiben bis ein reizendes Agens sie zur Aktivität anregt, wie es auch bei den Spindelzellen der Fall ist, und sie in Plasmazellen umwandelt.

Meine Arbeit, die ich auf Anraten von Herrn Geheimrat Prof. Dr. Marchand unternommen habe, wird ebenfalls jene Fragen berühren;

doch beschränke ich mich dabei auf das Studium des Heilungsprozesses der durch Einspritzung von Terpentinöl in die Kaninchenleber zum Absterben gebrachten Gewebe. Außerdem habe ich aber noch mehrere Fälle von pathologischen Veränderungen der menschlichen Leber untersucht; Abszesse durch infektiöse Emboli, syphilitische und tuberkulöse Lebern.

Bei meinen Versuchen habe ich Terpentinöl gebraucht, welches von den Tieren besser vertragen wird als Karbol und eine gleichmäßigere Wirkung hervorbringt als organische Extrakte oder Nukleoproteine.

Durch einen medianen oder lateralen Bauchschnitt legte ich einen größeren Teil der Leber frei, und nachdem ich die äußere Beschaffenheit des Organes betrachtet hatte, spritzte ich die Flüssigkeit in sein Parenchym ein.

Nach der Injektion ließ ich Zeiträume von 30 Stunden, 56 Stunden, 4 Tagen, 7 Tagen und 10 Tagen verstreichen.

Die Fixierungsflüssigkeiten, die ich angewendet habe, waren: Alkohol, Sublimat, bzw. ZENKER'sche Flüssigkeit, MÜLLER'sche Flüssigkeit mit Formol, seltener FLEMMING'sche Lösung.

Als Farbstoff brauchte ich Methylenblau, gewöhnliches oder polychromes nach UNNA, Methylgrünpyronin nach PAPPENHEIM, ferner auch Hämatoxylin-Eosin, Safranin und VAN GIESON'sche Färbung.

Nach wiederholten Versuchen muß ich sagen, daß die Färbung mit Methylpyronin sehr schöne charakteristische Bilder liefert.

Bevor ich auf meine Experimente eingehe, möchte ich über das Vorkommen von Plasmazellen in normalen Kaninchenlebern sprechen.

VON MARSCHALKÒ hat in der normalen Leber keine Plasmazellen gefunden. ENDERLEN und JUSTI scheinen auch anzunehmen, daß in der Leber unter normalen Verhältnissen Plasmazellen nicht zu sehen sind. Nach FOÀ können normalerweise einzelne Plasmazellen in der Leber vorhanden sein.

Die Durchforschung der Leber zweier durchaus gesund aussehender Kaninchen hat mich dazu berechtigt, das Vorhandensein von Plasmazellen, obwohl sehr spärlich, in der normalen Kaninchenleber für richtig zu halten. Sie sind nämlich bisweilen um die großen Gallengänge herum in dem umgebenden Bindegewebe und in der Nähe der kleinen Blutgefäße zu sehen; hier ist auch stets eine gewisse Zahl von Lymphocyten vorhanden.

Versuch von 30 Stunden.

Schon bei der makroskopischen Prüfung der Leber zeigt sich diese bedeutend verändert. An beiden Flächen, der oberen sowie der unteren, befinden sich weißlichgraue Flecke, die zum Teil am vorderen Rande ineinander übergehen. Die Konsistenz des Organes ist ungleichmäßig. Auf dem Durchschnitt bemerkt man, daß einige von den oben erwähnten Flecken sich auf die äußeren Schichten beschränken; die meisten dringen in das Parenchym hinein, wo, in scheinbar unverändertem Gewebe, noch eine weitere Anzahl ähnlicher Herde liegt, deren Größe zwischen der eines Stecknadelkopfes bis zu einer Erbse schwankt.

Die Schnitte nehmen die Färbung ungleichmäßig an und zeigen zwischen gut gefärbten blasse und fast ungefärbte Stellen. Diese haben verschiedene Größe: einige sind sehr klein, fast punktförmig, während andere einen ziemlich großen Teil des Präparates einnehmen; ihre Form ist verschieden, meistens

aber rundlich. Ein Merkmal ist ihnen allen gemein: die scharfe Abgrenzung von dem umgebenden Gewebe, die bei den größeren Herden durch eine sehr stark gefärbte periphere ringförmige Zone verstärkt wird.

Die meisten Stellen sehen in ihrer ganzen Ausdehnung blass aus, einige dagegen lassen in ihrem Innern kleine gefärbte Teile wahrnehmen. Manche Präparate weisen eine netzförmige Zeichnung auf, indem die Maschen von den gefärbten Teilen gebildet werden.

Unter dem Mikroskop erkennt man bei schwacher Vergrößerung, daß die gut gefärbten Partieen dem normalen Lebergewebe, die blasseren dem veränderten Gewebe entsprechen. Die Veränderung hat nicht überall denselben Grad erreicht. Einzelne Herde, besonders die größeren zeigen noch eine blasse Zeichnung der Leberbalken, andere aber sehen ganz homogen aus, ohne irgend eine Andeutung von Struktur; wieder andere, die sonst völlig nekrotisiert sind, enthalten kleine Inseln von anscheinend gut erhaltenen Leberzellen und Gallengängen, oder es setzen sich von der Peripherie Leberzellstreifen in ihr Inneres fort.

Betrachten wir die Präparate mit starker Vergrößerung, so finden wir in den Herden, in denen die Leberstruktur gänzlich verschwunden ist, bald gar keine Spur morphologischer Elemente oder nur zerstreute Granula, bald außer zahlreicher angehäuften Granula auch zerfallene und gut erhaltene Leukocyten, rote Blutkörperchen, Kerne des Stützgewebes und auch ziemlich gut erhaltene Kapillaren. In manchen Stellen ist besonders der Reichtum an eosinophilen Zellen zu erwähnen, die aber zum großen Teil verändert und nur an den um die Kernreste herumliegenden charakteristisch tingierten Granula erkennbar sind.

Einige der Inseln von Lebergewebe, die, wie gesagt, mitten zwischen abgestorbenen Teilen liegen, zeigen ganz normale Elemente, zwischen welche nur einige Lymphocyten eingestreut sind, was auch bei den von der Peripherie in die nekrotischen Herde hineintretenden Leberstreifen der Fall ist. In anderen Inseln sind die peripherischen Zellen verschmälert und von zackigem Umriß; in den kleinsten Inseln lassen die blassen Kerne und das spärliche Protoplasma die vorgeschrittene Zerstörung erkennen.

Die in den nekrotischen Herden überlebenden Gallengänge zeigen zuweilen in ihren Epithelien Mitosen. Zwischen den Epithelzellen, an der Peripherie, sind Lymphocyten eingestreut, die oft einen Ring um die Gallengänge bilden.

Der Übergang von den geschilderten nekrotischen Partieen zu dem normalen Lebergewebe ist meistens scharf, seltener wird er allmählich durch Leberzellen gebildet, die eine matte oder blasse Färbung und einen geschrumpften Kern besitzen.

In den nicht vollständig nekrotischen Herden, in denen die Zeichnung der Leberstruktur noch vorhanden ist, bieten die Leberzellen eine ungleichmäßig vorgeschrittene Zerstörung dar: einige haben nur eine sehr blasse Färbung angenommen und sind voneinander nicht deutlich abgegrenzt; in anderen Zellen sind die Grenzen besser gezeichnet, und die Färbung, namentlich die der Kerne, ist intensiver. In diesen Herden fehlt die leukocytäre Infiltration; nur um einige zentrale Venen herum zeigen sich einzelne Lymphocyten: dagegen bildet an der Peripherie eine große Menge von roten und weißen Blutkörperchen, von eosinophilen Zellen und Resten von Kernen einen Wall, der den Herd nach außen abgrenzt.

Außerhalb des Walles findet sich das normale Lebergewebe, das zuweilen

jedoch nicht direkt an den Wall grenzt, sondern von ihm noch durch einen schmalen Streifen von blassem nekrotischen Gewebe getrennt ist.

In dem erhaltenen Gewebe zeigen die Leberzellen keine Besonderheiten: nur sind ziemlich viele mit zwei oder auch mehr Kernen versehen. Mitosen trifft man nur ausnahmsweise. Zwischen den Leberzellenbalken sind die Kapillaren deutlich sichtbar; hier und da finden sich spärliche eosinophile Zellen und Lymphocyten, die zuweilen kleine Gruppen bilden; an der Grenze der veränderten Teile sind sie in etwas größerer Zahl vorhanden.

Einer ausführlicheren Beschreibung sind die interlobulären Räume und besonders die Gallengänge wert. In einigen von diesen Räumen finden sich stark mit Blut gefüllte Gefäße und hämorrhagische Ergüsse. Manche Blutgefäße enthalten eine ziemlich große Menge von eosinophilen Zellen, andere zeigen Randstellung der Leukocyten und Vermehrung derselben; einige Venen werden von einer dichten Schicht von eosinophilen Zellen, Leukocyten und Lymphocyten umgeben: stellenweise durchsetzen sie die Wandung des Gefäßes selbst, so daß diese kaum mehr zu erkennen ist. Die Gallengänge zeigen sich mit einem mehrschichtigen Epithel ausgekleidet, dessen Zellen sehr verlängert sind und sich in das Lumen des Getäßes vorwölben. In den Epithelzellen finden sich zahlreiche Mitosen, sowohl vereinzelt wie gruppenweise. Außerdem bemerkt man zwischen den Zellen zerstreute Lymphocyten, die um sich herum einen hellen Hof besitzen, der sie sehr deutlich erkennen läßt. Sie liegen meistens in den peripherischen Schichten des Epithels. In größerer Anzahl liegen sie nur um die Gallengänge, wo sie oft bedeutende Anhäufungen oder einen sie umschließenden Wall bilden. Außer den Lymphocyten beteiligen sich am Aufbau der Infiltrationshaufen noch andere Elemente mit besonderen Eigentümlichkeiten. Die Untersuchung mit der Ölimmersion gibt folgendes Bild: Das die Gallengänge umgebende Bindegewebe zeigt größere Kerne als normalerweise, hier und da auch spärliche mitotische Teilungen; einige Mitosen finden sich auch in dem Endothel der Kapillaren; in einigen Kapillaren sind auch Mitosen in einigen weißen Blutkörperchen sichtbar.

Mitten zwischen den Bindegewebsschichten der Gallengangswandungen sowie in dem die Gallengänge umgebenden Bindegewebe und um die Blutkapillaren herum liegen in großer Menge tiefgefärbte runde Elemente. Die meisten entsprechen durchaus den gewöhnlichen Lymphocyten des Blutes, manche sind kleiner und stärker gefärbt; bei anderen zeigt das Chromatin fädige oder knäuelförmige Anordnung, so daß sie in mitotischer Teilung begriffen zu sein scheinen.

Einige sind wie eingeschnürt; seltener liegen zwei kleine Kerne nebeneinander in einem hellen Hof, der wohl als schmaler Protoplasmasaum anzusprechen ist, und machen den Eindruck, als ob sie aus einem einzigen Lymphocyten hervorgegangen wären.

In dem größten Teil der Lymphocyten ist das Protoplasma sehr spärlich und auch nicht immer erkennbar; einige aber zeigen eine deutliche stark gefärbte Protoplasmazone; in anderen ist die Menge des Protoplasmas noch erheblicher und ungleichmäßig rings um den Kern verteilt, so daß dieser eine exzentrische Lage in der Zelle einnimmt. Neben diesen finden sich Elemente mit sehr umfangreichem stark gefärbtem Protoplasma und exzentrisch gelegenem Kerne, welcher hinsichtlich seiner Form und Größe zwar einem etwas vergrößerten Lymphocyten ähnlich sieht, sich von diesem aber durch ein besonderes Chromatingerüst unterscheidet; das Chromatin ist nämlich hauptsächlich an der Peripherie verteilt, so daß besonders in der Mitte des

Kernes hellere Räume ausgespart bleiben. Die Gestalt des Protoplasmaleibes dieser Elemente ist meist rundlich oder oval, selten etwas länglicher. Kurz, es handelt sich hier um Elemente, welche ganz die Beschaffenheit von vollständig entwickelten Plasmazellen haben; die anderen Elemente, die schon eine exzentrische Lage des Kernes, aber ein nicht so reichliches Protoplasma besitzen, sind offenbar minder entwickelte Formen. Zwischen letzteren und den Lymphocyten scheint ein Übergang wohl möglich zu sein.

Wegen der verlängerten Gestalt einiger Plasmazellen könnte man annehmen, daß sie sich aus Bindegewebszellen, deren Protoplasma intensiver gefärbt ist, entwickelt haben; aber der Unterschied zwischen ihren Kernen tritt immer deutlich hervor und wird besonders an den Stellen offenbar, wo Plasma- und Bindegewebszellen unmittelbar nebeneinander liegen. Die Kerne der Plasmazellen sind nämlich rundlich, mit einem reichlichen Chromatingerüst versehen, und zeigen peripherische Anordnung des Chromatins selbst, so daß sie das Aussehen eines Rades darbieten; während die Kerne der Bindegewebszellen — auch der jungen — länglicher und blasser sind, d. h. mit geringerem Chromatin versehen, das mehr gleichmäßig in feinsten Körnchen verteilt ist.

Die geschilderte Beschaffenheit läßt daher auch hier nicht eine Umwandlung der Plasmazellen in Bindegewebszellen annehmen.

Die Plasmazellen liegen, wie gesagt, um die Gallengänge herum, in dem umgebenden Bindegewebe; hierbei befinden sie sich oft in der Nachbarschaft der Blutkapillaren, dicht an ihrer Wandung, zuweilen auch in der Wandung selbst. Dagegen sind sie weder in den nekrotischen Herden noch an ihren Grenzen gegen das normale Gewebe vorhanden. Selten finden sich einige kleine zwischen den normalen Leberzellen eingelagert.

Ergebnis. Wir haben gefunden, daß 30 Stunden nach der Injektion nekrotische Herde in der Leber entstehen, in welchen sich die Zeichen der reaktiven Vorgänge auf die Einwanderung von Leukocyten und eosinophilen Zellen, von denen die meisten schon zugrunde gegangen sind, beschränken. In dem interlobulären Bindegewebe findet sich ein lebhafter Vermehrungsprozeß in dem Epithel der Gallengänge, was zahlreiche deutliche Mitosen bestätigen, ferner eine starke Anhäufung von Lymphocyten, sowohl zwischen den Epithelien der Gallengänge als auch besonders in deren Umgebung. Einige von den Lymphocyten zeichnen sich durch die Zunahme des Protoplasmas und durch eine besondere chromatische Affinität desselben aus; andere sehen Plasmazellen sehr ähnlich, und eine ziemlich große Zahl entspricht wirklichen Plasmazellen.

56 Stunden.

Das makroskopische Aussehen der Leber ist im wesentlichen dasselbe wie im vorigen Fall, so daß ich eine besondere Beschreibung unterlasse.

Bei der Prüfung der gefärbten Schnitte mit bloßem Auge findet man, wie in dem vorigen Fall, zwischen gutgefärbten Partieen blasse und auch ungefärbte rundliche oder längliche Herde, deren Grenzen deutlich sichtbar und an den größeren Herden auch durch einen tiefgefärbten Wall bezeichnet sind. Oft ist ein solcher Wall, obwohl schmäler, auch an der Peripherie der kleineren Herde vorhanden. In einigen Präparaten sind blasse Stellen von gefärbten Streifen durchsetzt; in anderen Stellen durchziehen weiße schmale Streifen die gutgefärbten Zonen.

Unter dem Mikroskop fällt bei schwacher Vergrößerung auf, daß auch hier in den größeren Herden fast immer die Leberzellbalken noch durch eine blasse Zeichnung angedeutet bleiben; an ihrer Peripherie ist eine breite Infiltrationszone vorhanden. Von den kleineren Herden sind nur wenige vollständig homogen, während die meisten zahlreiche zerstreute Granula und Infiltrationselemente, oder Anhäufungen von solchen, besonders an der Peripherie enthalten; in einigen von diesen sind Inseln von gutgefärbten Leberzellen und Gallengänge zu sehen.

Bei starker Vergrößerung erkennt man in den Herden und besonders in den ringförmigen peripheren Anhäufungen zwischen zahlreichen Trümmern von zerfallenen Elementen eine ziemlich große Menge gut erhaltener roter und weißer Blutkörperchen und eosinophiler Zellen. In den in einigen Herden übrig bleibenden Inseln von Leberzellen ist nur das Vorhandensein einiger Mitosen in den Epithelzellen und eine gewisse Zahl von Lymphocyten, die zuweilen zwischen den Zellen liegen, zu erwähnen. Besonders auffallend ist das Verhalten der Gallengänge. Sowohl in denen, die mitten in einem nekrotischen Herde erhalten bleiben, wie in denen, die an der Grenze gegen das normale Lebergewebe liegen, zeigen sich zahlreiche deutliche Mitosen. Außerdem gehen von der Peripherie der Gallengänge Sprossen von epithelialen Elementen ab, die bald längliche Form mit länglichem Kerne, bald einen etwas rundlichen Protoplasmaleib mit einem mehr runden Kern besitzen. Diese liegen nebeneinander in Gruppen oder in Reihen, jene häufiger weiter auseinander und sind durch Ausläufer ihres Protoplasmas verbunden. Manchmal bilden parallele Reihen dieser Elemente einen langen Schlauch, manchmal sind einige von ihnen ringförmig angeordnet und schließen in ihrer Mitte ein kleines Lumen ab. Auch in diesen Elementen gewahrt man zahlreiche Mitosen.

Die Gallengangsreste in der Mitte des nekrotischen Herdes treiben nur in geringerer Menge Sprossen und zwar meist in radiärer Richtung, während die Sprossen der peripheren Gallengänge bald gegen die Mitte des Herdes, bald längs der Grenze wachsen. Die neugebildeten Zellen stimmen in ihrem Aussehen mit den Epithelzellen der Gallengänge sehr oft vollständig überein; zuweilen aber nähern sie sich, indem sie mehr rundliche oder polygonale Form und einen rundlichen Kern enthalten, der Gestalt der Leberzellen.

Nicht selten sind mitten zwischen zwei nekrotischen Herden einige Partieen zu finden, die aus kleinen, vereinzelt schmale Sprossen treibenden Gallengängen und Bindegewebe bestehen und von einzelnen Lymphocyten, eosinophilen Zellen und spärlichen kleinen Plasmazellen durchsetzt sind. Das Bindegewebe zeigt sich durch den Reichtum von Kernen und mitotischer Teilungen in deutlicher Vermehrung begriffen. Von der Peripherie dieser Partieen gehen schmale Streifen aus Gallengangsepithelien und Bindegewebszellen in die benachbarten nekrotischen Herde hinein.

Ein besonderes Bild zeigen in dem interlobulären Gewebe die großen Gallengänge, hauptsächlich bezüglich der Plasmazellen. Ihr Epithel besteht aus mehreren Schichten von gedrängt stehenden länglichen Zellen mit länglichen Kernen; in den Zellen finden sich Mitosen, und zwischen ihnen Lymphocyten, die durch ihre starke Färbung und oft noch besser durch einen sie umgebenden hellen Hof sich charakterisieren. In großer Menge liegen die Lymphocyten in unmittelbarer Nachbarschaft der Gänge; sehr zahlreich sind hier auch die Plasmazellen, welche im Vergleich mit dem vorhergehenden Fall bedeutend zugenommen haben. Zusammen mit den Lymphocyten bilden sie rings um die Gallengänge eine dichte Schicht, nicht selten

auch dringen sie in die Schleimhautfalten selbst hinein. Man sieht nämlich außer den gewöhnlichen Lymphocyten andere runde Elemente, welche sich von diesen nur durch einen schmalen stark gefärbten Protoplasmasaum unterscheiden; bei anderen ist die Menge des Protoplasmas sehr umfangreich, der Kern liegt exzentrisch, ist an der Peripherie besonders chromatinreich und besitzt einen hellen Hof. Außer diesen beiden Formen finden sich andere, die zwar eine ziemlich große Menge Protoplasma besitzen, deren Kern aber mehr den Lymphocyten gleicht und sich nicht so ausgebildet hat, wie bei den zuletzt beschriebenen Zellen. Wie aus der Beschreibung hervorgeht, haben wir hier typische Plasmazellen und Übergangsformen zwischen den Lymphocyten und ihnen vor uns.

Die Gestalt der Plasmazellen ist meistens rundlich oval, zuweilen auch vieleckig oder länglich; der Kern aber ist auch in den letzteren gewöhnlich rund. Manche Plasmazellen, besonders einige der größten, sind an ihrer Peripherie gezackt oder mehr oder weniger tief eingekerbt; zuweilen auch enthält das Protoplasma Vakuolen.

Gewöhnlich besitzen die Plasmazellen nur einen Kern, bisweilen zwei oder drei, die zusammenhängen und keine deutliche Trennung zeigen. Nicht selten liegen mehrere Plasmazellen so dicht nebeneinander, daß sie durch Teilung einer einzelnen Zelle gebildet zu sein scheinen.

Mitosen in den Plasmazellen habe ich selten gefunden.

Wie gesagt, finden sich die Plasmazellen besonders in der Umgebung der großen Gallengänge. Hier liegen sie sehr oft in Reihen oder gruppenweise in der Nähe eines Gefäßes, nicht selten unmittelbar an der Wandung, manchmal auch in der Wandung selbst.

In der Umgebung der Gallengänge sind nicht nur die Lymphocyten und die Plasmazellen vermehrt: auch in den Endothelzellen der Kapillaren zeigen sich mitotische Teilungen, hauptsächlich ist das Bindegewebe gewuchert. Hier, auch in weiterer Entfernung von den Gallenwegen liegen zuweilen zerstreute oder in kleinen Gruppen angeordnete Plasmazellen: als Unterschied zwischen ihnen und den Bindegewebszellen zeigt sich immer die verschiedene Beschaffenheit des Protoplasmas sowie des Kernes.

Abgesehen von den vollständig entwickelten Plasmazellen, ist auch bei den kleineren der Protoplasmaleib stärker gefärbt als in den Bindegewebszellen, und der Kern, der bei den Plasmazellen rundlich und mit einem reichlichen besonders an der Peripherie angeordneten Chromatingerüst versehen ist, hat bei den Bindegewebszellen eine länglichere Form und ein blässeres homogenes Aussehen infolge der gleichmäßigeren Verteilung des Chromatins.

Außer in den bisher genannten Stellen finden sich spärliche und kleine Plasmazellen auch zwischen den gut erhaltenen Leberzellen, häufiger in den an die Nekroseherde angrenzenden Partieen. In den gut erhaltenen Stellen sind auch zerstreute Lymphocyten vorhanden.

Es erübrigt nur noch in diesem Fall eine Besonderheit zu erwähnen, die sich mir in einem mittelgroßen Gallengang in dem interlobulären Bindegewebe gezeigt hat. Statt der gewöhnlichen Cylinder- oder ovalen Epithelzellen sieht man in diesem Gallengang, daß ein Teil der Zellen zwar noch in ihrer Anordnung ein kleines Lumen in der Mitte einschließt, sie besitzen aber eine breitere Gestalt; ferner liegen daneben Zellen angehäuft ohne irgend ein Lumen zwischen sich zu lassen, die wegen ihres polygonalen Protoplasmaleibs und runden Kernes mehr für Leberzellen zu gelten haben. Ihre Kontinuität mit den oben beschriebenen Zellen und die Übergangsformen zwischen beiden

sprechen dafür, daß es sich hier um in Leberzellen umgewandelte Gallengangsepithelien handelt.

Fassen wir jetzt die wichtigsten Befunde zusammen und berücksichtigen dabei auch den vorbeschriebenen Fall.

Wir haben hier noch abgestorbene und gut erhaltene Teile, die bei der Prüfung mit blossem Auge scharf voneinnder abgegrenzt erscheinen. Unter dem Mikroskop finden wir in den nekrotischen Herden eine größerere Menge von weißen Blutkörperchen und Lymphocyten als in dem ersten Fall; sie bilden auch in den meisten Herden einen peripherischen Wall.

In einigen Partieen nehmen wir Zeichen einer regenerativen Wucherung der interacinösen Gallengänge wahr, die unmittelbar in das abgestorbene Gewebe eindringen. In den Neuwucherungen zeigen einige Gruppen von Zellen Beispiele eines Übergangs von Gallenepithelzellen in Leberzellen (Taf. XIII G I); ferner haben wir eine solche Umwandlung an einem Gallengang des interlobulären Gewebes deutlich bemerkt.

Auch in dem Bindegewebe zeigen sich progressive Veränderungen.

Die Plasmazellen (Taf. XIII Plz) haben bedeutend zugenommen. Sie liegen wieder hauptsächlich in der Umgebung der großen Gallengänge und zeigen wieder hier alle möglichen Übergangsformen von den Lymphocyten bis zu typischen Plasmazellen. Sehr oft finden sich Plasmazellen in der Nähe der Gefäße und auch in ihrer Wandung.

4 Tage.

An der Oberfläche der Leber zeigen sich einige kleine weißlich-graue Flecken; auch im Innern, besonders gegen den vorderen Rand des Organes, sieht man kleine graue Stellen; die Gallenblase fast leer und zusammengeschrumpft ist mit der Leber etwas verklebt.

Die gefärbten Schnitte geben bei der Prüfung mit bloßem Auge ein verschiedenes Aussehen. Einige, bei denen die Gallenblase am Rande im Querschnitt mitgetroffen wurde, zeigen im ganzen eine normale Färbung; nur im Gebiete der Gallenblase finden sich an deren Abgrenzung nach der Leber hin etwa zwei intensiv dunkel gefärbte rundliche Herde. Bei einigen Präparaten ist ein solcher aber kleinerer Knoten in größerer Entfernung von der Gallenblase im Schnitte zu sehen. Wieder andere Schnitte weisen einen dunkel gefärbten Ring auf, dessen Inneres hell und durchsichtig erscheint, und von dem blasse und dunkle Streifen abgehen.

Außerdem gibt es Schnitte, die mit bloßem Auge keine Besonderheiten aufweisen.

Unter dem Mikroskop bemerkt man auch bei diesen einige kleine nekrotische Herde und andere Partieen, in denen das Bindegewebe und die Gallengänge stark gewuchert sind: häufig ist dabei die Leberkapsel verdickt und schickt Stränge nach dem Innern zu.

Sowohl die oben erwähnten knötchenförmigen Herde wie der dunkel gefärbte Ring bestehen aus Eiterkörperchen; jedoch findet sich in dem lichteren Innern des Ringes noch eine Ausbreitung der Leberbälkchen. In der Umgebung dieser Herde ist eine ziemlich breite Bindegewebszone vorhanden, die ganz den Charakter einer Neubildung zeigt. Man bemerkt einen großen Reichtum an Blutkapillaren; die Bindegewebszellen weisen zumeist einen großen länglich ovalen Kern und reichliches Protoplasma auf; verschiedene zeigen auch mitotische Teilung. Diese findet sich auch in manchen Endothel-

zellen der Blutgefäße. Zwischen den Bindegewebszellen treten zahlreiche Lymphocyten, polynukleäre und mononukleäre Leukocyten und eosinophile Zellen auf. Von den Leukocyten bieten einige Karyorhexis dar, nur wenige befinden sich im Zustande mitotischer Teilung. Es sind auch Plasmazellen vorhanden, die entweder zerstreut oder in kleinen Gruppen um ein Gefäß oder einen Gallengang auftreten. Nur wenige besitzen eine ansehnliche Größe; die meisten sind klein oder von mittlerer Größe; zuweilen sieht man auch längliche Formen. Doch unterscheiden sie sich stets von den Bindegewebszellen durch die intensive Färbung ihres Protoplasmas, die scharfen Konturen und durch das Fehlen von Ausläufern. Der Kern der Plasmazellen zeigt hier nicht immer die charakteristische Anordnung des Chromatins an der Peripherie, jedoch ist seine Färbung intensiver und weniger gleichmäßig als bei den Bindegewebszellen.

Stellenweise liegen zwischen dem neugebildeten Bindegewebe Gruppen von Leberzellen oder vereinzelt solche, die Vakuolen aufweisen oder häufiger eine längliche schmale Form angenommen haben. Unter den Bindegewebszellen sind hier und da einige deutlich vergrößert, die in ihrem Innern tiefgefärbte Granula und andere Fremdkörperchen enthalten, einige mit zwei oder mehr Kernen haben das Aussehen von Riesenzellen.

In der Umgebung der Eiterherde aber finden sich Phagocyten in bedeutend größerer Menge vor; teils sind sie vereinzelt, teils liegen sie in Haufen zusammen, so daß sie eine Schicht bilden zwischen dem nekrotischen Herde und der Bindegewebszone. In der Nähe der Zone sieht man auch einige Riesenzellen. In manchen Phagocyten befinden sich die Kerne auf dem Wege der Mitose. Wenige von ihnen lassen ihren Ursprung von Leukocyten erkennen, während die meisten als umgewandelte Bindegewebszellen erscheinen.

Von der Peripherie der Bindegewebszone gehen Stränge in das Parenchym der Leber ab, die sich bald verlieren oder auf größere Entfernung sich mit dem Bindegewebe der Gallengänge verbinden.

In der weiteren Umgebung der Herde, außerhalb der Bindegewebszone, ist in dem Leberparenchym eine kapilläre Stauung vorhanden; es ist infiltriert von polynukleären Leukocyten und Lymphocyten, die zuweilen in Gruppen sich anhäufen; oft auch ist das interstitielle Bindegewebe gewuchert, so daß man zwischen den Leberzellen ein deutliches Netz wahrnimmt.

In den Interstitien zwischen den Leberzellen sieht man auch kleine zerstreute Plasmazellen, die zuweilen in Reihen oder in kleinen Gruppen zusammenliegen. Nur selten zeigen die Leberzellen Mitosen.

In der Umgebung der nekrotischen Herde haben wir ein anderes Bild, als wie bei den Eiterherden. Die progressiven Vorgänge sind hier bei den Bindegewebszellen sehr wenig ausgesprochen; meist beschränken sie sich auf die Bildung geringer Anhäufungen von jungen zelligen Elementen und einer kleinen Anzahl von Phagocyten, von denen einige mit Gallenpigment beladen sind. Stärkere Proliferation zeigen hier die Gallengänge, deren Epithel zapfen- und schlauchförmige Wucherungen um den Herd aufweist und sprossenartige Fortsätze nach dem Innern desselben hineinschickt. Um den Herd trifft man gar keine oder nur ausnahmsweise Plasmazellen.

Wie früher erwähnt, ist auch an manchen Stellen der Leberkapsel ein Proliferationsprozeß vorhanden. Die neugebildeten Schichten verlaufen parallel der Oberfläche der Leber; dazwischen liegen zerstreut Leukocyten und in größerer Menge eosinophile Zellen; auch eine auffallende Neubildung von Blutkapillaren hat stattgefunden.

Bei diesen und zwischen den Bindegewebsschichten zerstreut treten typische Plasmazellen auf. Zumeist setzen sich die Kapillaren in die Leber fort, wo sie mit deren Bluträumen anastomosieren; auch das Bindegewebe selbst sendet da und dort keilförmige Stränge in die Leber hinein, die sich hier mit anderen Proliferationszonen verbinden. Diese sind nicht immer den nekrotischen Herden zugehörig. Man trifft in der Tat Partieen in der Leber, wo, unabhängig von jenen, die Bindegewebs- sowie die Gallengangsepithelzellen gleichzeitig stark gewuchert sind; manchmal geht die Wucherung fast ausschließlich von dem Epithel der Gallengänge aus, das Schläuche und ausgedehnte Netze von Zellen ausgebildet hat. Hier ist das Endothel der Lymphbahnen zuweilen stark geschwellt und zum Teil desquamiert; dadurch kann sich erklären lassen, auf welchem Weg die Reizwirkung in diesen Partieen stattgefunden hat. Stellenweise sehen wir zwischen den ausgebildeten Bindegewebszellen und in der Umgebung der gewucherten Gallengänge Plasmazellen.

Diese treten, auch in diesem Fall, besonders zahlreich um die großen Gallengänge der interlobulären Räume auf.

Im Innern der Gallengänge bemerkt man das Vorhandensein von Lymphocyten zwischen den Epithelzellen; auch um dieselben sind die Lymphocyten in Anhäufungen zu treffen, und die Plasmazellen liegen dazwischen. Diese sind verschieden groß, überwiegend weisen die mehr nach außen gelegenen Plasmazellen ein größeres Volumen und auch zum Teil weniger regelmäßige Umrisse auf; oft trifft man dabei Vakuolen im Protoplasma an.

Einige Plasmazellen finden sich auch an der Grenze zwischen normalem Lebergewebe und der Neubildungszone vor.

In dieser ist noch das Vorkommen von Pigment zu erwähnen, besonders wo die Wucherung der Gallengänge überwiegt. Die chemische Reaktion hat ergeben, daß es sich nur um ganz geringe Mengen von Eisenpigment, in der Hauptsache aber um Gallenpigment handelt.

Dieses liegt manchmal frei in zerstreuten Körnchen oder in kleinen Häufchen zusammen, öfters ist es in Zellen eingeschlossen. Es ist wohl Pigment in den Leberzellen an der Grenze der Wucherungszone vorhanden, und auch in den Epithelzellen der neugebildeten Gallengänge; hauptsächlich aber sind die Bindegewebszellen von Pigment beladen. In einigen Bindegewebszellen ist das Pigment nur in geringer Menge an beiden Polen vorhanden; in anderen ist es derart angehäuft, daß der Kern der Zellen kaum noch sichtbar ist, und die Zellen selbst das Aussehen großer Phagocyten angenommen haben; einige mehrkernige pigmenthaltige Bindegewebszellen erscheinen als Riesenzellen.

Werfen wir jetzt einen Rückblick auf die hervorstechendsten Erscheinungen, die sich 4 Tage nach der Injektion zeigen, so haben wir hervorzuheben das Auftreten von Eiterherden, die eine Zone von gewuchertem Bindegewebe umgibt; dieses ist reich an Fibroblasten und Zellen, die sich in Mitose befinden, und stark mit weißen Blutkörperchen infiltriert. In der Nachbarschaft der Herde sind viele Bindegewebszellen in große Phagocyten verwandelt, wogegen Riesenzellen nur selten zu treffen sind. An anderen Partieen ist die Neubildung des Bindegewebes begleitet von einer gleichzeitigen Wucherung der Gallengänge, die erstere sogar des öfteren überwiegt. Hier findet man zuweilen reichliches Gallenpigment, das meistens in die Zellkörper eingeschlossen ist, besonders in die der Bindegewebszellen, welche dadurch an Volumen zugenommen und die Gestalt von Phagocyten

und Riesenzellen angenommen haben. Auch die Leberkapsel zeigt Wucherungen, die sich mit zahlreichen Blutgefäßen in das Parenchym der Leber hinein fortsetzen. In gewissem Grade haben wir auch eine Proliferation des interstitiellen Gewebes und des Kapillarendothels zwischen den Leberbälkchen.

Was die Plasmazellen anbelangt, so ist ihre Menge etwa die gleiche, wie im vorhergehenden Fall; überwiegend finden wir sie in der Nähe der Gallengänge, einige wenige in dem neugebildeten Gewebe und in einer mäßigen Anzahl in dem Leberparenchym um die Proliferationsherde.

7 Tage.

Die Leber sieht größtenteils normal aus; nur gegen den vorderen Rand sind einige Partieen von weißlich grauer Farbe, zum Teil mit fibrinösen Auflagerungen bedeckt; hier zeigen sich auf dem Durchschnitt spärlich graue Knoten. Davon werden Stücke eingelegt.

Nach der Färbung erkennt man leicht in den meisten Schnitten blasse nekrotische Herde, die von einem doppelten Saume umgeben sind; der innere Saum ist tiefer gefärbt und schmäler als der äußere. Neben diesen größeren Herden finden sich oft kleinere und wenig scharf abgegrenzte Knoten. In anderen Präparaten bilden die nekrotischen Partieen überhaupt keinen deutlich abgrenzbaren Herd.

Mikroskopisch sieht man bei den großen Herden die Balkenzeichnung noch einigermaßen enthalten; jedoch sind die Zellen blaß und ganz homogen, oder sie lassen den geschrumpften Kern eben noch erkennen. Dabei ist keine Spur von Infiltration oder Proliferation vorhanden. An der äußeren Umgrenzung dieser Herde liegt eine dichte Schicht von Zerfallsprodukten von Epithelzellen, von Lymphocyten und Leukocyten, die gleichfalls größtenteils in Zerfall begriffen sind. Noch weiter peripherwärts ist eine Bindegewebsschicht, die wieder zwei Zonen unterscheiden läßt; die innere fast ausschließlich aus Phagocyten, einigen Riesenzellen und zahlreichen Infiltrationselementen, besonders Leukocyten bestehend, die äußere von mehr fibrillärem Aussehen mit überwiegend kleineren und mehr länglichen Zellen: aber auch hier sehen wir Infiltrationselemente, besonders an der Grenze der Leberzellen, wo reichliche eosinophile Zellen vorhanden sind und auch streifenförmige Anhäufungen von roten Blutkörperchen.

Die Leberzellen, die an der Zone der Neubildung angrenzen, sind geschwellt mit Vakuolenbildung; oder es ist von ihnen nur der Kern vorhanden, umgeben von ziemlich großen intensiv gefärbten Granula. Andere Leberzellen enthalten Pigment. Dieses ist jedoch öfters in größerer Menge in den Bindegewebszellen vorhanden, sowohl in den nächst den Leberzellen gelegenen, wie auch in denen, die mehr dem Herde zu gelegen sind, wo sie in Form großer Phagocyten und auch Riesenzellen auftreten.

Die Plasmazellen sind in diesen neugebildeten Bindegewebszellen nicht sehr zahlreich; sie liegen besonders nach dem Lebergewebe zu; nur in der Umgebung der Gallengänge, besonders der größeren, ist die Menge der Plasmazellen bedeutend groß.

Andere nekrotische Herde zeigen ein etwas verschiedenes Aussehen, indem von der Bindegewebszone zapfenförmige Stränge nach dem Innern der Herde verlaufen, begleitet von ziemlich reichlichen neugebildeten Blutkapillaren.

Bei wieder anderen Herden überwiegt Neubildung der Gallengänge; auch hier wird ein ausgedehntes Netz von Schläuchen und Streifen von Epithelzellen gebildet, die zahlreiche Sprossen in den Herd hineinschicken, so daß er bedeutend verkleinert und in einzelne Abschnitte getrennt erscheint. An der Peripherie des Herdes sind zahlreich angehäufte eosinophile Zellen, auch Phagocyten und mit Fremdkörperchen und Gallenpigment beladene Riesenzellen vorhanden.

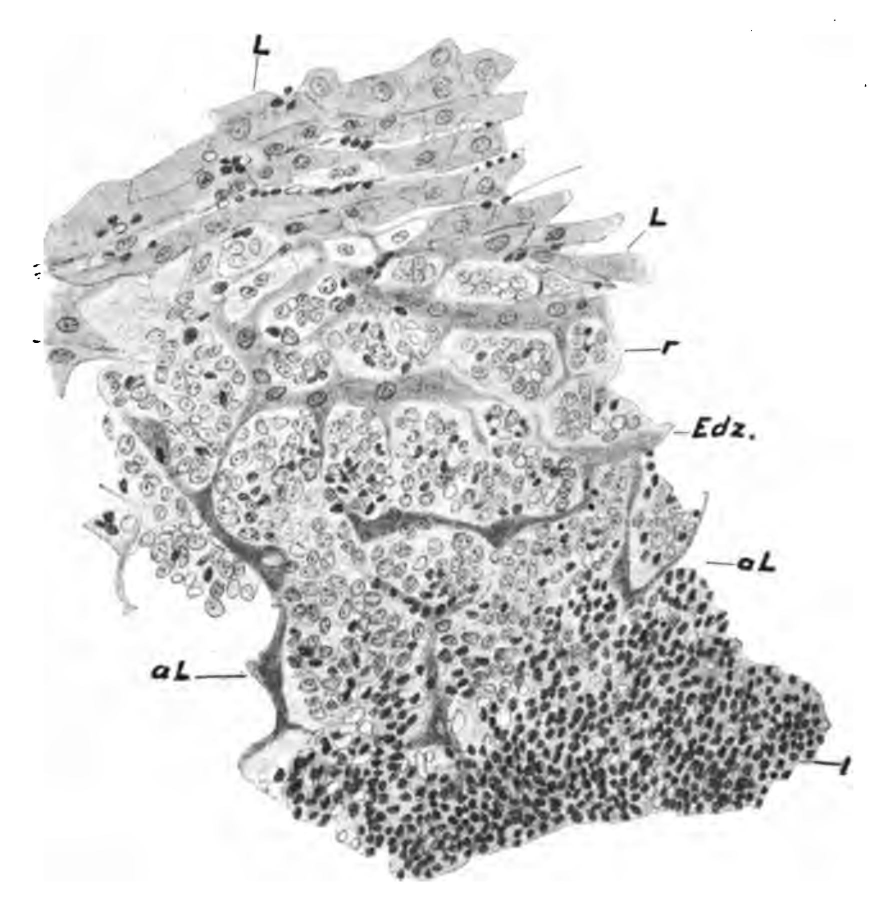


Fig. 1.

Rand eines nekrotischen Herdes der Kaninchenleber, 7 Tage nach Terpentinölinjektion. Lymphocyten, *a L* atrophische Leberzellen, *Edz* Endothelzellen, *r* rote Blutkörperchen, *L* Leberzellen.

Zwischen den Gallenschläuchen in dem Stützgewebe liegen zuweilen vereinzelte Leberzellen, die bald verschmälert, bald geschwellt sind und Vakuolen und Gallenpigment enthalten.

Auch an der Grenze dieser Neubildungszone sind die Leberzellen häufig verändert, und zwischen ihnen kleinzellige Infiltration und eine mäßige Anzahl kleiner Plasmazellen vorhanden.

Neubildung von Gallengängen und Bindegewebe trifft man bisweilen zwischen normalem Leberparenchym, ohne ersichtlichen Zusammenhang mit

entzündeten Herden. Dabei verleiht eine große Menge Pigment dem Ganzen das Aussehen einer biliären Cirrhose.

Auch in diesem Falle zeigen sich Verdickungen der Leberkapsel, von der Stränge in die Leber abgehen.

Außer den oben erwähnten Gebilden muß ich noch ein Knötchen beschreiben, welches manche Eigentümlichkeiten aufweist. Die Mitte des Herdes wird von einer dichten Anhäufung von Lymphocyten gebildet, zwischen denen noch spärliche Reste von atrophischen größtenteils kernlosen Leberzellbalken zu erkennen sind. Um dieses Zentrum herum liegt eine fast gleichmäßig breite Zone von sehr dicht gedrängten Zellen mit auffallend blassen Kernen und sehr hellem Protoplasma. An den wenigen Stellen, wo die Abgrenzung der Zellen gegeneinander deutlich zu erkennen ist, erweisen sie sich als polygonale pflasterartig aneinander liegende Gebilde. Diese zellreiche Zone durchziehen einzelne, sehr stark verschmälerte Leberzellbalken, die an einzelnen Stellen ein weitmaschiges Netz bilden, in dessen Lücken kleinere und größere Haufen der erwähnten Zellen liegen (siehe Textfigur 1).

Hier ist deutlich zu erkennen, daß es sich um gewucherte Endothelzellen handelt, durch deren außerordentliche Vermehrung die Kapillarräume der Leber sehr stark erweitert und die Leberzellen zur Atrophie gebracht werden. Zwischen den Endothelzellen zerstreut findet sich eine ziemliche Anzahl kleiner intensiv gefärbter Kerne, Lymphocyten, die zuweilen in der nächsten Nähe kleiner Gefäße kleine Häufchen bilden. An zwei Stellen des Endothelzellenringes, wo dieser sich etwas verbreitert, findet sich, gleichmäßig zwischen die anderen Zellen zerstreut, auch eine große Anzahl eosinophiler Zellen.

In der nächsten Umgebung des beschriebenen Knötchens sind die Leberzellen offenbar durch die Ausdehnung desselben deutlich abgeplattet und stehen durch mehr oder weniger verschmälerte Leberzellbalken mit den Resten von Leberzellen innerhalb des Knötchens in Verbindung.

Bezüglich der Plasmazellen ist hervorzuheben, daß im Vergleich mit den vorhergehenden Fällen ihre Anzahl in der Umgebung größerer Gallengänge etwas vermindert ist, während sie an der Grenze zwischen der Neubildungszone und dem Leberparenchym zugenommen hat, besonders an Stellen, wo die Leberzellen durch das Auftreten jener intensiv gefärbten Granula stark verändert vorgefunden wurden.

Ergebnis. Die Bindegewebs- und Gallengangsneubildung um die nekrotischen Herde zeigt große Ausdehnung, es gehen davon zapfenartige Sprossen in die Leber ab, und man bemerkt zahlreiche Neubildungen von Blutgefäßen.

Rings um die Herde liegen sehr viele Phagocyten und eine ziemliche Anzahl von Riesenzellen. Zu erwähnen ist auch die große Menge des vorhandenen Gallenpigmentes. Besonders eigentümlich berührt die starke Wucherung der Kapillarendothelien im ringförmigen Wall, dessen Zentrum eine dichte Anhäufung von Lymphocyten bildet.

Die Plasmazellen haben wir in ziemlich großer Menge an der Grenze zwischen Leberparenchym und Neubildungszone angetroffen.

10 Tage.

Die Leber zeigt an ihrer Oberfläche einige umschriebene Verdickungen der Kapsel; ihre Konsistenz ist an manchen Stellen vermehrt. Beim Durchschneiden des Organes verspürt man ein Knirschen, und auf der Schnittfläche treten weißliche verkalkte Herde hervor, die von einem blassen Saum umgeben sind.

Nach Anfertigung von gefärbten Schnitten zeigt sich in einigen ein ziemlich großer Herd, der eine homogene Färbung angenommen hat und von einem halbmondförmigen intensiv dunkel gefärbten Ring umgeben ist; an diesen gliedert sich weiterhin eine ziemlich breite blasse Zone an, welche ihrerseits an normales Lebergewebe grenzt. In anderen Präparaten weisen kleinere Herde dunkelgefärbte Punkte auf.

Unter dem Mikroskop sieht man schon bei schwacher Vergrößerung den großen nekrotischen Herd, in dem übrigens die Leberbalken noch angedeutet sind, umgeben von einer Bindegewebszone, die ganz den Charakter einer Neubildung besitzt; solches junges Bindegewebe finden wir inmitten des Herdes knötchenförmig angeordnet. Auch breite keilförmige Sprossen von Bindegewebe buckeln sich nach dem Innern des Herdes vor. Zwischen dem Herd und der umgebenden Neubildungszone treten große Elemente auf von dem Aussehen von Riesenzellen. Ähnliche Elemente finden sich in größerer Menge in dem blassen äußeren Saum, da, wo intensivere Färbung Verkalkung der betreffenden Stellen vermuten läßt. In manchen Partieen des gewucherten Gewebes sind Inseln von Leberzellen und Gallengängen.

Mit starker Vergrößerung erkennt man in dem Knötchen inmitten des Herdes zahlreiche Kerne und Blutkapillaren, mit spärlicher Zwischensubstanz. Es steht mit dem Bindegewebe, das den Herd nach außen umgibt, in keiner Weise in Verbindung. In der Peripherie des letzteren finden sich an einigen Stellen Klumpen von Eiterkörperchen. Die umgebende Bindegewebszone enthält in der Nähe des nekrotischen Herdes protoplasmareiche Zellen mit großen ovalen Kernen, und Blutkapillaren in großer Menge; in weiterer Entfernung sind die Kerne mehr in die Länge gezogen und weniger zahlreich. Eine ganze Anzahl von Bindegewebszellen findet man im Zustand der Mitose an. Zwischen den Bindegewebselementen liegen zerstreut eosinophile Zellen und viele polynukleäre und große mononukleäre Leukocyten, die zuweilen zu ansehnlichen Gruppen angehäuft sind. In der ganzen Peripherie des Herdes finden sich zahlreiche Phagocyten, die weiße und rote Blutkörperchen, intensiv gefärbte Granula und andere größere Zerfallspartikel, öfters auch sehr große Mengen von Gallenpigment in sich aufgenommen haben. Auffallend ist die Menge der Riesenzellen: sie sind verschieden groß; einige besitzen sehr viele Kerne und verhältnismäßig wenig Protoplasma; in anderen ist der Protoplasmaleib größer, und sie enthalten zahlreiche Vakuolen, Fremdkörper, besonders Gallenpigment. Um die oben erwähnten verkalkten Stellen bieten die Riesenzellen ein merkwürdiges Verhalten dar. Einige sind besonders groß, typische Fremdkörperriesenzellen; in ihnen sind die Kerne vorzugsweise peripherisch angeordnet und sind öfters Kalkteilchen eingeschlossen. Andere sind kleiner, und ihre Kerne sind nach der Mitte zu angehäuft; neben ihnen sehen wir auch kleinere Zellen, die jedoch mehrere Kerne besitzen.

Endlich sehen wir auch Elemente mit einem großen oder mit zwei Kernen und mit ziemlich reichlichem Protoplasma, welche als vergrößerte Bindegewebszellen zu betrachten sind. Dies Verhalten zeigt sich in verschiedenen Präparaten als ein konstantes. Dabei ist es mir nie gelungen, Mitosen zu

beobachten. In manchen Partieen haben wir ein nicht so klares und deutliches Bild: man sieht nämlich hier Elemente, bei denen es strittig ist, ob es sich um stark veränderte zusammengebackene Leberzellen handelt, die um eine homogene nekrotische oder verkalkte Masse gelagert sind, oder um Kerne, die einer Riesenzelle zugehören.

Einige auffallend große Riesenzellen haben den Anschein, als ob sie sich in eine Anzahl von kleinen Riesenzellen auflösten: ihre Kerne sind nämlich an der Peripherie in Gruppen angeordnet, welche einen Teil des Protoplasmas an sich gerissen haben und voneinander unvollständig getrennt sind.

Auch bei diesem Versuche überwiegt an manchen Stellen die Neubildung von Gallengängen, besonders da, wo die Leberkapsel verdickt ist und Fortsätze in die Leber ausschickt. Zwischen den neugebildeten Elementen finden sich Zellen mit reichlichem Gallenpigment.

In den übrigen Teilen der Leber nimmt man stellenweise kapilläre Stauung und Hypertrophie der interstitiellen Elemente wahr: in der Umgebung der Neubildungszone finden wir eine Infiltration von Lymphocyten und spärlichen eosinophilen Zellen; zuweilen ist das Leberparenchym auch von Bindegewebssträngen und Gallengängen durchzogen. Was die Plasmazellen betrifft, so sind sie in ziemlich großer Anzahl vorhanden. Sie überwiegen noch in der Nachbarschaft der großen Gallengänge; in geringerer Menge an der Grenze zwischen Lebergewebe und Wucherungszone und auch zwischen dem angrenzenden Lebergewebe selbst. Nur spärliche Plasmazellen sind mitten in der neugebildeten Zone sichtbar. Zumeist haben sie eine ansehnliche Größe und typische Gestalt, besonders um die großen Gallengänge und auch in den Interstitien der Leberzellen; einige Formen zeigen Vakuolenbildung oder Ausbuchtungen und Einsenkungen an ihrem Umriß. Die kleinen Formen, die ich bereits als Übergangsformen beschrieben habe, erscheinen zwischen den Lymphocytenhaufen bedeutend vermindert, und auch die Lymphocyten in der Umgebung der Gallengänge sind in ihrer Menge verringert. In der Umgebung der Gallengänge und öfter zwischen dem Bindegewebe finden sich einige Plasmazellen, deren Protoplasma die charakteristische Färbung aufweist, das aber verschmälert ist, wobei Zelleib und Zellkern sich in die Länge gezogen haben.

Wollen wir auch die Ergebnisse dieses Versuches zusammenfassen, so bemerken wir, daß die nekrotischen Herde zum Teil verkalkt sind. Die Wucherungszone dringt mit breiten keilförmigen Strängen in die Herde ein. Die Phagocyten sind reichlich vorhanden; besonders aber treten Riesenzellen in auffallender Menge auf. Typische Fremdkörperriesenzellen liegen um die verkalkten Stellen herum. Gallenpigment finden wir auch hier reichlich vor. Die sog. Übergangsformen der Plasmazellen sind vermindert.

Zusammenfassung.

Vergleichen wir nun die Ergebnisse der verschiedenen Versuche.

Dreißig Stunden nach der Terpentinölinjektion bemerkt man das Auftreten von Destruktionsherden, die von dem normalen Gewebe scharf abgegrenzt sind und nur wenige Infiltrationselemente enthalten, welche ihrerseits meist zugrunde gegangen sind: in manchen Herden sind die

Zerfallsprodukte an der Peripherie angehäuft. Nach 56 Stunden ist die Zahl der Infiltrationselemente vermehrt, während die in und um den Herd übrig gebliebenen Gallengänge in ihren Epithelzellen sehr häufig Mitosen und starke Neubildung von Schläuchen und von netzartigen Epithelwucherungen aufweisen, wobei manche Zellen durch rundliche oder polygonale protoplasmareiche Gestalt mit rundlich-ovalem Kern sich von den ursprünglichen Formen unterscheiden und mehr den Leberzellen ähnlich sind. Bei einem Gallengang des interlobulären Zwischengewebes sahen wir auch ein Beispiel davon, wie sich Epithelzellen der Gallenwege in Leberzellen umwandeln können. Später (4—7 Tage) erscheinen auch Eiterherde, in deren Umgebung oft die Neubildung vom Bindegewebe vorherrscht. Um die Herde herum sind zahlreiche Phagocyten hauptsächlich aus Bindegewebszellen, seltener aus Leukocyten hervorgegangen. Nach 7 Tagen bemerkt man auch eine gewisse Zahl von Riesenzellen. Diese haben nach 10 Tagen an Zahl wie an Volumen bedeutend zugenommen, besonders die Fremdkörperriesenzellen um die verkalkten Stellen. Gerade in diesem letzten Stadium sieht man Übergangsformen von Bindegewebszellen zu Riesenzellen.

Die gewucherte Zone war nach 4 Tagen von Lymphocyten, Leukocyten und eosinophilen Zellen stark infiltriert, in gleicher Weise, wenn auch in geringerem Maße, das angrenzende Leberparenchym. In der Folgezeit hatte die Infiltration noch mehr zugenommen.

Reaktive Vorgänge zeigten sich auch in weiterer Entfernung von den Herden, besonders seitens der Gallengänge. Auch das intracinöse Bindegewebe und das Endothel der intraacinösen Kapillaren waren manchmal gewuchert. Als eigentümliches Verhalten fand sich eine starke geringfügige Endothelwucherung um einen Herd. Gleichzeitig mit diesen verschiedenen Prozessen sahen wir eine bedeutende Produktion von Gallenpigment. Die Leberzellen zeigten anfangs einige Mitosen; später jedoch haben wir keinen Grund zur Annahme, daß sie zur Heilung der abgestorbenen Teile beitrugen.

Bezüglich der Plasmazellen sind wir zu folgenden Ergebnissen gekommen: Schon nach 30 Stunden traten sie um die großen Gallengänge, zwischen Haufen von Lymphocyten, ziemlich zahlreich auf. — Neben Lymphocyten mit blassem und wenig Protoplasma, haben wir andere gesehen mit größerem und intensiver gefärbtem Protoplasma, in dem der Kern exzentrisch gelegen ist. Andere Formen zeigten einen noch größeren Reichtum an Protoplasma, und der Kern hatte die Gestalt des sog. Radkern mit hellem Hof.

Ganz dasselbe Verhalten hatten wir auch in allen folgenden Stadien zu verzeichnen. Um die großen Gallengänge erreichte die Menge der Plasmazellen nach 56 Stunden ihre höchste Anzahl. In den nächsten Stadien trat eine ansehnliche Menge Plasmazellen an der Grenze der Wucherungszone und auch in dem anliegenden Lebergewebe auf. Nach

10 Tagen waren die Plasmazellen und, wenn auch weniger deutlich, die Lymphocyten um die großen Gallengänge vermindert. Sehr oft waren die Plasmazellen um die Blutkapillaren, zuweilen auch in deren Wandung selbst gelegen; und zwar bemerkten wir dies in der Umgebung der Gallengänge, nie entfernter von diesen, in dem neugebildeten Bindegewebe. Bei einigen Plasmazellen war das Protoplasma geschwellt und zeigte Vakuolenbildung; bei anderen waren die Ränder unregelmäßig zackig. So verhielt es sich besonders in der Umgebung der großen Gallengänge.

In dem Bindegewebe wiesen einige wenige Plasmazellen verlängerten und verschmälerten Protoplasmaleib auf, und auch der Kern hatte zuweilen eine längliche Form angenommen.

In den meisten Plasmazellen war nur ein Kern vorhanden; zuweilen trafen wir auch zwei oder mehr Kerne an. Mitosen haben wir in den Plasmazellen selten gefunden.

Meine Versuche sind nicht zahlreich genug um aus deren Ergebnissen eine bindende Norm aufzustellen.

Nach dem, was ich gesehen habe, fühle ich mich zu der Annahme berechtigt, daß die Plasmazellen von den Lymphocyten abstammen. Daß letztere aus den Blutgefäßen ausgewandert waren, davon habe ich mich nicht überzeugen können. Ich glaube vielmehr, den Anschauungen von Ribbert und Saxer entsprechend, daß auch außerhalb der Blutgefäße in den Geweben zerstreut oder in Follikeln geschart Lymphocytenelemente sich finden. Sie liegen meiner Ansicht nach in der Leber hauptsächlich um die Gallengänge und um die kleinen Gefäße, zum kleinen Teil auch in deren Wandungen.

Auf einen Reiz hin könnten vielleicht zu ihnen auch aus dem Kreislauf Lymphocyten treten, sie vermehren sich aber jedenfalls hauptsächlich an dem Orte, wo sie sich vorfinden; gleichwie dies der Fall ist bei den Bindegewebselementen, bei den Epithelien der Gallengänge und dem Endothel der Blutkapillaren. Außer durch numerische Vermehrung offenbart sich die Reizwirkung bei den Lymphocyten durch Vergrößerung des Protoplasmas, das auch eine besondere Färbbarkeit zeigt, gleichzeitig nimmt der Kern andere Gestalt an.

Zur Vergrößerung des Protoplasmaleibs trägt, meiner Meinung nach, zum Teil ein Quellungsprozeß, zum Teil ein vermehrter Zufluß von Nährstoffen aus Blut- und Lymphbahnen bei.

Infolge der ausgedehnten Zerstörung zelliger Elemente kommt es, ohne Zweifel, zur Produktion von Substanzen, die unverändert oder nach chemischer Veränderung in den Kreislauf gelangen. Ich habe speziell im IV. Fall gezeigt, daß viele Leberzellen im Zustand der Degeneration in ihren geschwellten Zelleibern intensiv sich färbende Granula aufwiesen. Auch die Anwesenheit von Plasmazellen in ihrer Nachbarschaft wurde erwähnt. Ich füge dem bei, daß diese Granula in Präparaten, die mit

polychromem Methylenblau oder mit Pyronin gefärbt waren, dieselbe Färbung zeigten wie die protoplasmatische Substanz der Plasmazellen. Zu mehreren Malen habe ich in diesem wie in anderen Fällen in degeneriertem wie in gewuchertem Gewebe Granula und größere Partikeln gefunden, die jene spezifische Färbung annahmen: nicht selten waren sie an Stellen vorzufinden, wo Gruppen von Plasmazellen vorhanden waren. Trotzdem kann ich nicht zugeben daß die Plasmazellen jene Partikeln aktiv in sich aufnehmen; denn ich habe sie niemals im Zustande der Phagocytose antreffen können, und wenn auch in ihrer Umgebung eine große Menge Pigment sich vorfand, haben sie selbst niemals Pigmentinhalt aufgewiesen.

Nach meinen Erfahrungen muß ich ausschließen, daß die Plasmazellen durch eine etwaige Umbildung in freie Bindegewebszellen an der Neubildung des Bindegewebes beteiligt sind. Sehr oft fehlten sie oder waren in ganz geringer Anzahl vorhanden an Stellen, wo die Wucherung sehr ausgesprochen war.

Nach meiner Ansicht ist das Auftreten von Plasmazellen bei Entzündungsprozessen nur eine vorübergehende Erscheinung, die direkt mit dem Reize zusammenhängt; ähnlich wie es der Fall ist bei den ausgewanderten Leukocyten und eosinophilen Zellen, die nach einer gewissen Zeit verschwinden. Für einen regressiven Prozeß der Plasmazellen würde das Auftreten von Vakuolen sprechen, sowie das unregelmäßig zackige Aussehen ihrer Ränder.

Schließlich würden die Zellen eine vollständige Zerstörung erleiden oder in das Primitivstadium der Lymphocyten zurückkehren.

Das Auftreten jener spezifisch färbbaren Partikelchen zwischen Gruppen von Plasmazellen und Lymphocyten könnte man auch als Produkte rapide zerfallener Plasmazellen deuten, wobei der Kern sich von dem Protoplasma abgetrennt hat.

In dem gewucherten Bindegewebe kann das Protoplasma der Plasmazellen sich verschmälern bis zu völligem Schwunde; so daß sie zwischen Bindegewebsfasern überhaupt nicht mehr deutlich von den Lymphocyten sich unterscheiden.

Zum Zwecke des Studiums der Plasmazellen hatte ich schon früher eine Reihe von Versuchen mit Kaninchen angestellt, denen ich Terpentinöl subkutan einverleibte. Ich habe jedoch dabei wenig befriedigende Resultate erhalten, so daß ich nicht wage daraus einen sicheren Schluß zu ziehen. Der Prozeß der Heilung aber, wie er sich um die durch die Injektion hervorgerufenen Herde abspielte, war sehr gut zu erkennen. Bardenheuer hat diesen Vorgang genau studiert, und ich könnte seine Befunde in allen Teilen bestätigen; ich beschränke mich jedoch darauf, meine Resultate in allgemeinen Zügen zu skizzieren.

Die Beobachtungen wurden in denselben Zeiträumen wie bei den Versuchen mit der Leber gemacht.

Nach 30 Stunden zeigte sich ein nekrotischer Herd mit eiteriger Infiltration der Umgebung. In den tiefer gelegenen Partieen unterhalb des Herdes, an Stelle der Bindegewebsfasern, findet man unförmliche dicke kernlose Balken von homogenem Aussehen; nach der Oberfläche zu sind noch Bindegewebszellen vorhanden, die aber eine deutliche Schwellung aufweisen; hier treten auch Lymphocyten und Leukocyten auf. Nach 56 Stunden hat die eiterige Infiltration eine größere Ausdehnung angenommen, und es erscheinen an deren Peripherie Phagocyten. Diese sind fortschreitend im Zunehmen begriffen und haben nach 7 Tagen eine breite Schicht um die eiterige Zone gebildet: dabei zeigen die Zellen größeres Volumen und sind mit kleineren morphologischen Elementen und Zerfallsprodukten beladen. Um den Herd bemerkt man, besonders nach der Oberfläche zu, ausgedehnte strang- und netzartige Wucherung von Bindegewebszellen; dazwischen ist das Gewebe von zahlreichen Lymphocyten, Leukocyten und eosinophilen Zellen durchsetzt. Die reaktiven Vorgänge erstrecken sich bis in die Schichten des Coriums, und auch in den tieferen Teilen der Epidermis finden sich Mitosen. In der Wucherungszone geht auch eine ziemlich starke Bildung von neuen Kapillaren vor sich. In diesem Stadium erst zeigen sich Plasmazellen in mäßiger Anzahl; ihr Protoplasma ist ziemlich körnig, und sie liegen oft in der Nähe kleinerer Gefäße, zuweilen auch zerstreut zwischen den Bindegewebsfasern.

Nach 10 Tagen hat die Neubildungszone eine sehr große Ausdehnng erreicht: an einigen Stellen dringen sehr langgezogene Epithelzapfen mit zahlreichen Mitosen in die Tiefe.

Plasmazellen trifft man nur ganz wenig an.

Wie gesagt, eine bestimmte Ansicht habe ich mir aus den Resultaten dieser Versuche, betreffs der Plasmazellen, nicht bilden können; immerhin habe ich den Eindruck gewonnen, als ob sie aus lymphoiden Elementen hervorgehen.

Außer bei den an Kaninchen angestellten Versuchen, habe ich die Plasmazellen auch in einigen pathologisch veränderten menschlichen Lebern untersucht.

Leber mit Abszeßbildung durch Pestbazillen. — Die Präparate wurden mir liebenswürdigerweise von Herrn Dr. Hamdi zur Verfügung gestellt; sie stammen aus dem Material, das er in seiner kürzlich erschienenen Arbeit „Histologische Veränderungen bei der Pest“ eingehend untersucht hat.

Ich will nun auf die Abszeßherde gleich näher eingehen.

In der Mitte des Herdes liegen noch einige Bälkchen von Leberzellen, deren Kern teils blaß, teils überhaupt nicht mehr gefärbt ist. Zwischen diesen Trabekelresten sieht man zahlreiche rote Blutkörperchen: die spärlichen Infiltrationselemente sind größtenteils in Zerfall begriffen. In der Umgebung

finden sich Bazillenanhäufungen sowohl innerhalb wie außerhalb der Pfortaderäste. Weiter nach außen kommt eine breite Infiltrationszone aus Lymphocyten, polynukleären und mononukleären Leukocyten; zwischen diesen sind noch mehr oder weniger gut erhaltene Leberbälkchen zu sehen, einige isoliert, andere in Verbindung mit dem umgebenden Leberparenchym; außerdem Blutkapillaren, Pfortaderäste und kleine Gallengänge.

Unter den zahlreichen Infiltrationselementen fällt, besonders mehr peripher, eine große Menge Plasmazellen auf. Auf den ersten Blick scheinen sie ohne bestimmte Anordnung verteilt zu sein: bei einer genaueren Betrachtung jedoch ergibt sich, daß sie um die erhaltenen Gallengänge und Blutgefäße gruppiert sind. Einige scheinen auch innerhalb der Gefäße zu liegen. Größtenteils haben sie einen großen Kern, mit dem charakteristischen Aussehen des Radkernes; spärlichere kleinere Plasmazellen dagegen, besonders in der unmittelbaren Nachbarschaft der Gefäße, zeigen einen mehr den Lymphocyten ähnlichen Kern. Nicht selten trifft man Plasmazellen mit Mitosen; manche zeigen zwei Kerne, oft von verschiedener Größe. Andere, hauptsächlich die größeren, sind vakuolisiert oder von zackigen Umrissen.

Um die Herde herum hat keine Neubildung von Bindegewebe und Gallengängen stattgefunden.

Außer diesen großen Abszeßherden sind kleinere um die Pfortaderäste und Gallengänge entstanden; auch bei diesen sind kleine Gruppen von Plasmazellen wahrzunehmen. Bisweilen scheinen Plasmazellen in einem Gefäß zu liegen, dessen Wand aber nur zum Teil zu erkennen ist.

Leberabszesse nach eiteriger Peritonitis infolge gangränöser Appendicitis. — Die Leber zeigte auf dem Durchschnitt Thromben in den Pfortaderästen und rote Infarkte. In den gefärbten Schnitten treten, außer den fibrinösen Thromben in den Kapillaren, Haufen von großen Bazillen vom Aussehen der Kolibazillen auf.

Außerdem sieht man einige Abszesse. Sie bestehen in ihrem zentralen Teile aus meist zerfallenen Eiterkörperchen: an der Peripherie liegen besser erhaltene polynukleäre und mononukleäre Leukocyten; zwischen diesen sieht man Reste von Leberbälkchen, Gallengängen und Blutgefäßen.

Unter den Infiltrationselementen teils in der Nähe der Blutgefäße oder der Gallengänge, teils unregelmäßig zerstreut finden sich einige Plasmazellen.

Um die Herde herum fehlen Zeichen von reaktiver Wucherung oder sind nur andeutungsweise vorhanden.

Aus der Untersuchung dieser beiden Fälle dürfte man wohl keine wichtigen Folgerungen bezüglich der Plasmazellen ziehen. Nur könnten sie mich in der Annahme bestärken, daß Plasmazellen ganz unabhängig von Bindegewebsspindelzellen entstehen. Betreffs der reaktiven Vorgänge springt deutlich der Unterschied zwischen diesen durch Infektion entstandenen und den durch Terpentin an Kaninchen erzeugten Herden hervor; bei den letzteren hatten wir bereits nach 56 Stunden an den Gallengängen und am Bindegewebe offenbare Zeichen der Regeneration.

Miliartuberkulose der Leber. — Bei der Prüfung verschiedener Fälle habe ich meine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die jungen Knötchen gelenkt. Ein großer Teil derselben zeigte gar keine Plasmazellen; in anderen waren sie nur sehr spärlich vorhanden, und nur wenige haben eine gewisse Anzahl von Plasmazellen aufgewiesen. Es gelang mir nie in den Zentren der Herde oder in der Epitheloidzone Plasmazellen zu erkennen: sie

zeigten sich nur ausschließlich an der Peripherie in der kleinzelligen Infiltrationszone. Ihr intensiv gefärbtes Protoplasma und ihr runder Kern, mit reichlichem, an der Peripherie charakteristisch angeordnetem Chromatin unterscheiden sie deutlich von den ovalen und blassen chromatinarmen epitheloiden Zellen und lassen jeden Zusammenhang zwischen diesen beiden Arten von Zellen ausschließen.

Leber eines Neugeborenen mit Lungensyphilis. — Makroskopisch kann man an der Leber keine besonderen Veränderungen wahrnehmen. Unter dem Mikroskop findet man keine Zeichen syphilitischer Wucherung; nur bemerke ich, zum Unterschied von einer normalen kindlichen Leber, in den Interstitien zwischen den Lebertrabekeln, um die Blutgefäße und Gallengänge eine ausgesprochene Infiltration von runden mononukleären Elementen, von denen manche Lymphocytencharakter tragen, einige wenige kleinerer Gestalt sind, während die Mehrzahl ein größeres Volumen besitzt. Es gibt noch eine mäßige Menge eosinophiler Zellen. Außerdem trifft man neben den oben erwähnten mononukleären Elementen zwischen den Leberzellen und in dem die Gefäße und die Gallengänge umgebenden Gewebe einzelne Plasmazellen; in diesen aber vermissen wir fast immer den hellen Hof um den Kern.

Lebersyphilis eines neugeborenen Kindes. — An frischen wie an gefärbten Schnitten kann man deutlich zwei Zonen unterscheiden. Mikroskopisch sieht man, daß die eine großenteils nur aus Bindegewebe und Infiltrationselementen besteht, mit spärlichen Resten von Leberbälkchen; in der anderen Zone fehlt die Bindegewebsneubildung, zwischen den Leberbälkchen jedoch ist eine bedeutende Infiltration von Lymphocyten vorhanden. In dieser zweiten Zone finden sich Plasmazellen nur ausnahmsweise häufiger, aber auch nur in spärlicher Menge in der anderen Zone. Auch hier haben wenige typische Form: sehr oft hat die Zelle einen charakteristischen Kern, aber nicht viel Protoplasma.

Einige Plasmazellen sind deutlich um kleine Blutgefäße gelegen.

Knotige Leberhypertrophie. — Der betreffende Fall ist von Perzina in seiner Inauguraldissertation ausführlich behandelt worden. Es handelte sich um ein 14jähriges Mädchen, das nach Überstehen verschiedener Kinderkrankheiten mehrmals Gelenkrheumatismus hatte. 5 Monate vor ihrem Tode kamen Ikterus und später nervöse Erscheinungen hinzu mit Krämpfen und sehr starken Schmerzen in der oberen Bauchgegend. Für Lues war kein Anhaltspunkt vorhanden. Bei der Autopsie erschien die Leber stark verkleinert und war übersät mit erbsen- bis kirschgroßen Prominenzen.

Mikroskopisch ist nur in begrenzten Teilen die Leberstruktur erhalten; in ausgedehnten Herden sind die Leberzellen nekrotisiert; in anderen Partieen finden sich zahlreiche Schläuche von kleinen Gallengängen und Reihen oder größere oder kleinere Inseln von Leberzellen, von denen sich schwer sagen läßt, ob sie im Zustande einer Zerstörung sind oder eine Umwandlung von Gallengangsepithel in Leberzellen anzeigen. Dazwischen findet sich Bindegewebe mit einem sehr großen Reichtum an Lymphocyten und Plasmazellen.

Perzina hat den Fall hauptsächlich von dem Gesichtspunkt der Möglichkeit einer Regeneration von Leberparenchym aus den Gallengängen behandelt; bezüglich der Plasmazellen, von denen auch in seiner Arbeit beiläufig die Rede ist, schließt sich Perzina der Ansicht Foà's an.

Ich möchte vor allem hervorheben, daß wir aus den Fällen, wo die Plasmazellen in so großer Anzahl verbreitet sind, keine genaue Aufklärung über deren Natur erhalten. In der Tat haben in diesem Falle die Plasmazellen zumeist eine ansehnliche Größe erreicht, oft mit Vakuolenbildung oder mit anderen Erscheinungen von Degeneration. Andere Formen zeigen zwei oder drei Kerne. Jedoch kommen auch kleinere Formen vor. Nicht selten sind die Plasmazellen kleinen Blutgefäßen entlang oder auch sonst in Reihen angeordnet; manchmal liegen sie in der Wandung der Blutgefäße selbst; zwischen den Plasmazellen, dicht bei den Gefäßwänden sind auch Lymphocyten vorhanden. Stellenweise bemerkt man große Haufen von Lymphocyten, die eine ziemliche Anzahl von Plasmazellen einschließen. Übergangsformen sind wir bei diesen Präparaten nicht gerade häufig begegnet; doch habe ich sie einige Male sicher konstatieren können. PERZINA selbst sagt in seiner Arbeit: „an einigen Partieen erscheinen in dem dichten Bindegewebe kleine Rundzellen mit rundlichem stark gefärbten Kern und wenig Protoplasma, wahrscheinlich Lymphocyten, doch kommen auch zahlreiche Übergänge von diesen zu Plasmazellen vor.“ Nach meiner Ansicht ist auch in diesem Fall ein deutlicher Unterschied zwischen den Plasmazellen und den Spindelzellen wahrzunehmen. Darin bestärken mich die Beobachtungen und die Ergebnisse, die ich bei meinen Untersuchungen zu verzeichnen hatte. Ich möchte mich noch einmal dahin erklären, daß die Plasmazellen ihren Ursprung lymphoiden Elementen verdanken, deren Auftreten und Vermehrung wir besonders in der Umgebung kleiner Blutgefäße gesehen haben.

An dieser Stelle ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Geh. Rat MARCHAND für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für die freundliche Unterstützung bei Anfertigung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

ALMKVIST, Beiträge zur Kenntnis der Plasmazellen, insbesondere beim Lupus, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 58 H. 1.

—, Bemerkungen zu den von UNNA genannten „ALMKVIST'schen“ Plasmazellen, Monatsh. f. prakt. Dermat. XXXIV 1902.

BARDENHEUER, Über die histologischen Vorgänge bei der durch Terpentin hervorgerufenen Entzündung im Unterhautzellgewebe, Ziegler's Beiträge Bd. X 1891.

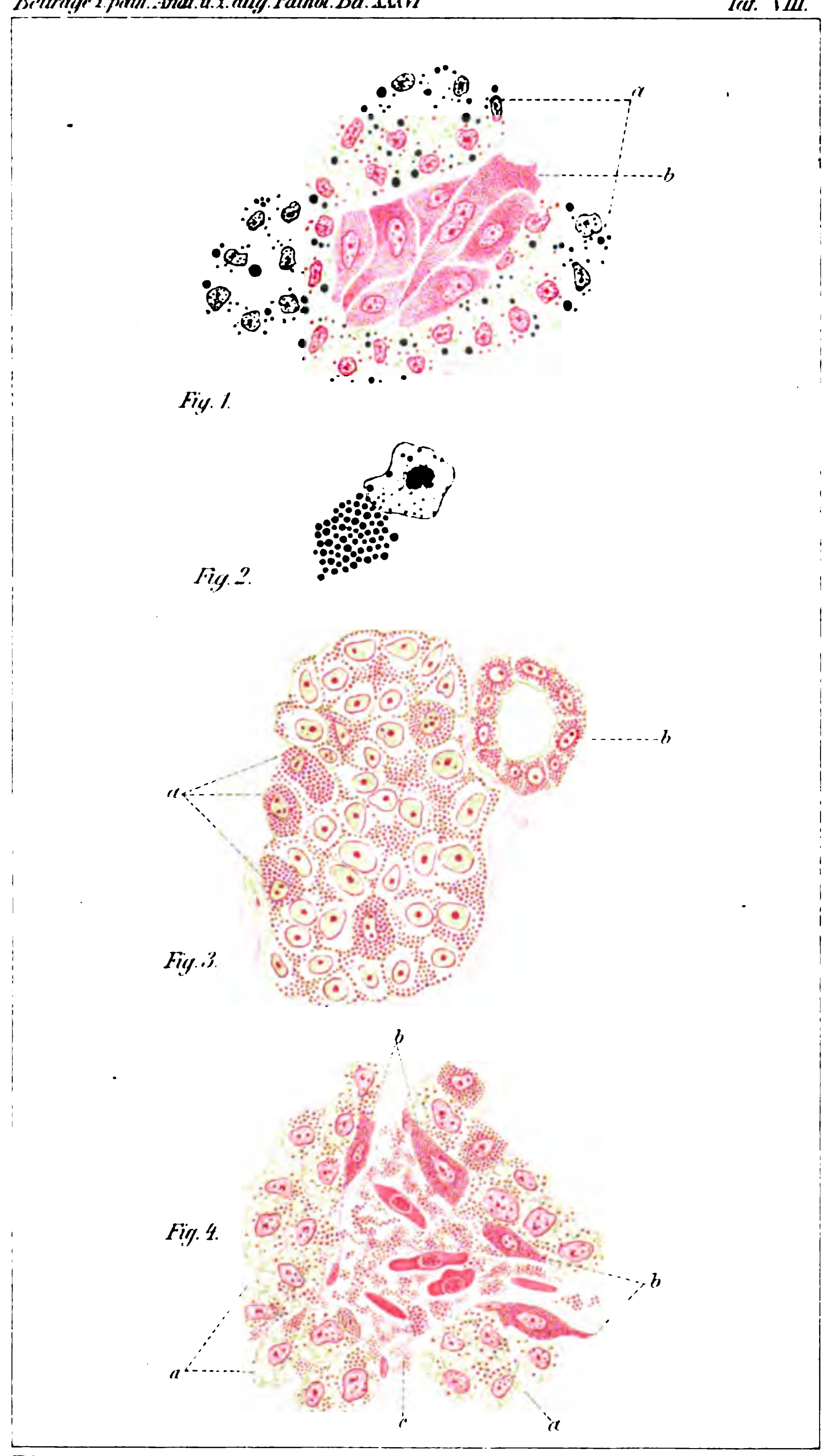
BOSELLINI, Delle cosidette plasmazellen nei granulomi cutanei, Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle Fascicolo II e III 1902.

Enderlen und Justi, Beiträge zur Kenntnis der Unna'schen Plasmazellen, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 1 1901.
Foà, Sulla produzione cellulare nell' infiammazione e in altri processi analoghi con particolare riguardo alla produzione delle plasmacellule, Torino, Carlo Clausen 1902.
Joannovics, Über das Vorkommen, die Bedeutung und Herkunft der Unna'schen Plasmazellen bei verschiedenen pathologischen Prozessen, Zeitschrift für Heilkunde Bd. XX H. 1.
Justi, Über die Unna'schen Plasmazellen in den normalen und tuberkulösen Granulationen, Virchow's Archiv Bd. 150 1897.
Krompecher, Beiträge zur Lehre von den Plasmazellen, Ziegler's Beiträge z. path. Anat. und allg. Pathol. Bd. XXIV p. 163 1898.
v. Marschalkó, Über die sog. Plasmazellen, ein Beitrag zur Kenntnis der Herkunft der entzündlichen Infiltrationszellen, Arch. f. Dermat. u. Syphilis XXX 1895.
Marchand, Der Prozeß der Wundheilung, Stuttgart 1901.
Maximow, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe, Ziegler's Beiträge Suppl. V 1902.
Pappenheim, Über das Vorkommen einkerniger Zellen im gonorrhoischen Urethralsekret, Virchow's Archiv Bd. 164 1901.
—, Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigen Stand der Plasmazellenfrage, Virchow's Archiv Bd. 169 H. 3 1902.
Perzina, Über einen Fall von knotiger Leberhyperplasie, I.-D., Leipzig 1903.
Ribbert, Beiträge zur Entzündung, Virchow's Archiv Bd. 150 1897.
Saxer, Über Entwicklung und Bau der Lymphdrüsen und die Entwicklung der roten und weißen Blutkörperchen, Merkel-Bonnet's Anat. Hefte 19 1896.
Unna, Über Plasmazellen, insbesondere bei Lupus, Monatsh. f. prakt. Dermatologie Bd. XII Nr. 7 1891.
—, Plasmazellen, Enzyklopädie der mikroskopischen Technik.
— Die Almkvist'schen Plasmazellen, Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XXXIV 1902.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XIII.

Stelle aus dem interacinösen Bindegewebe in der Kaninchenleber, 56 St. nach Terpentinölinjektion. Methylgrün-Pyronin-Färbung. *G* Gallengang, *l* Lymphocyten, *g* Gefäße, *Plz* Plasmazellen, *GL* Übergang von Gallengangsepithelien in Leberzellen, *Bdz* Bindegewebszellen.



Tiberti, Sekretion in den Nebennieren.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.   Lithographie v. E. Giltsch, Jena.

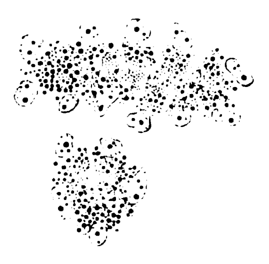
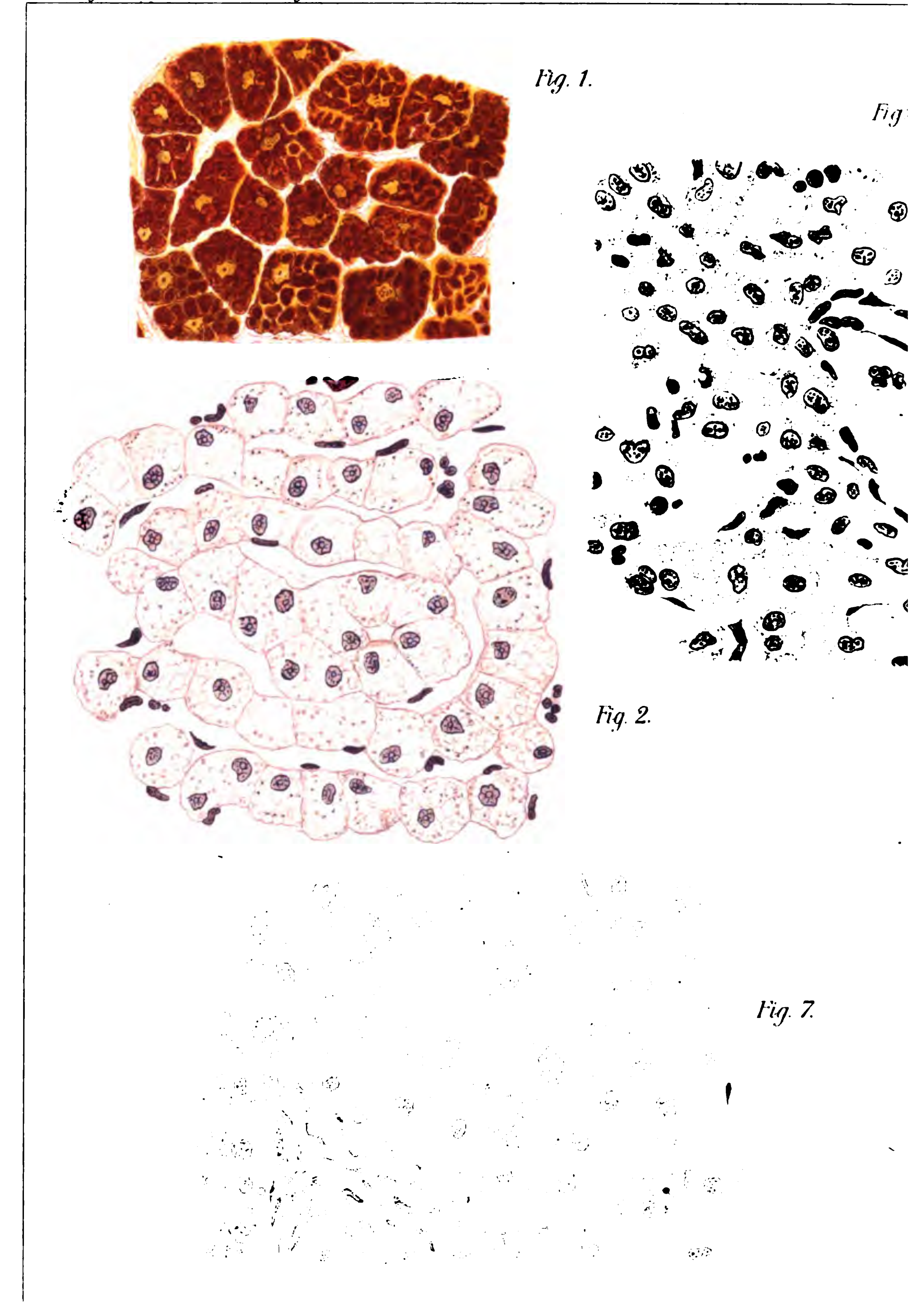


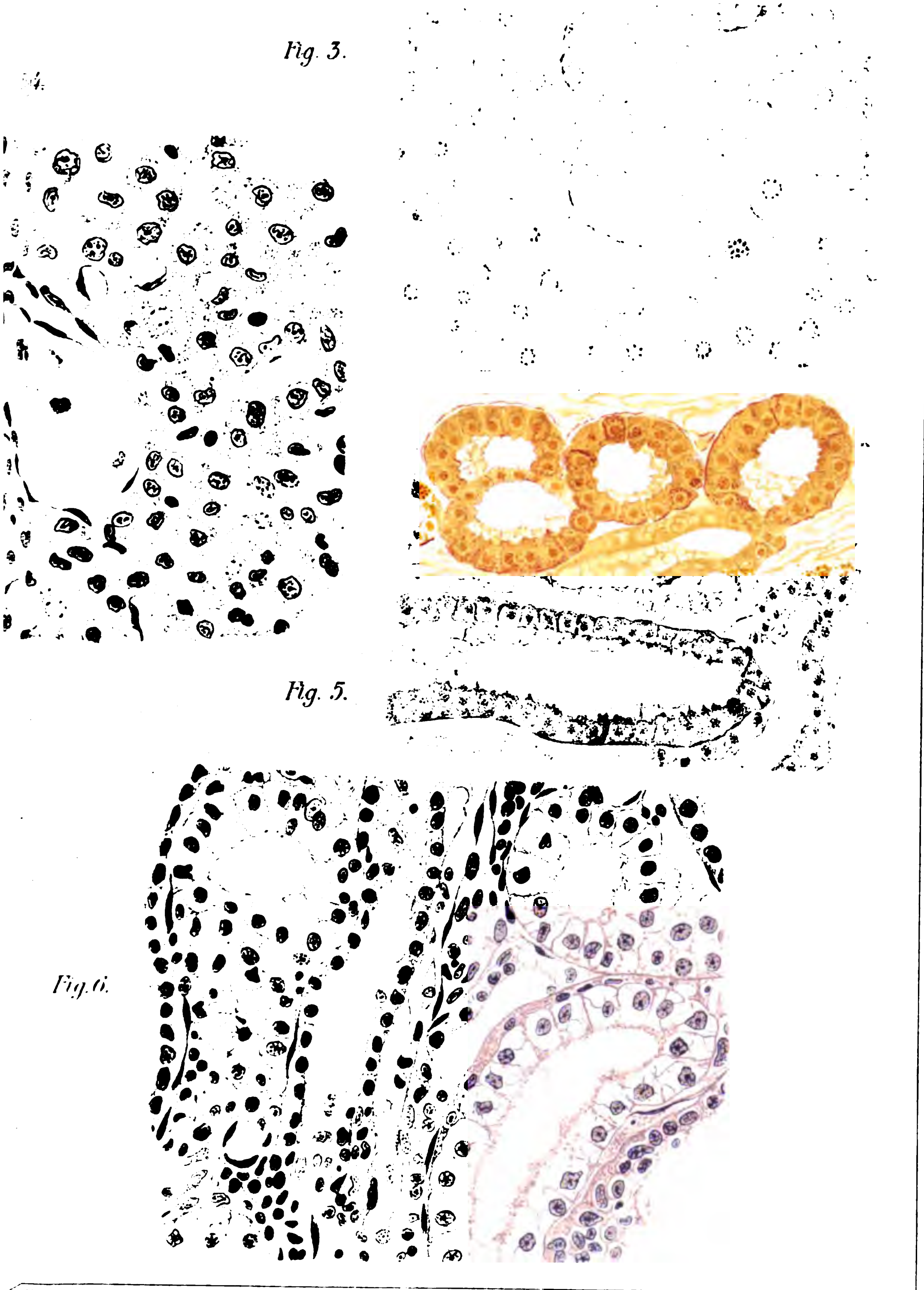
Fig. 1.



Fig. 2.

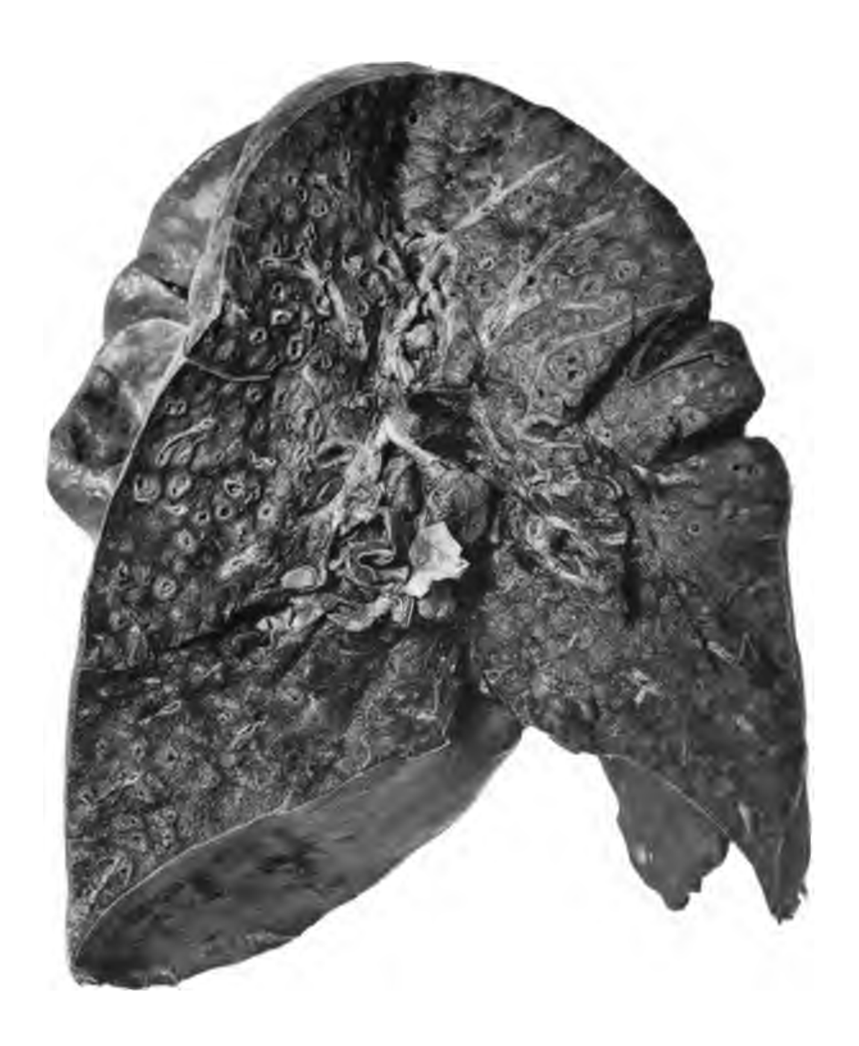
Tiberti. Verlag v. Gustav Fischer, Jena.


Fig. 1.
Fig. 2.
Fig. 7.



Fischer

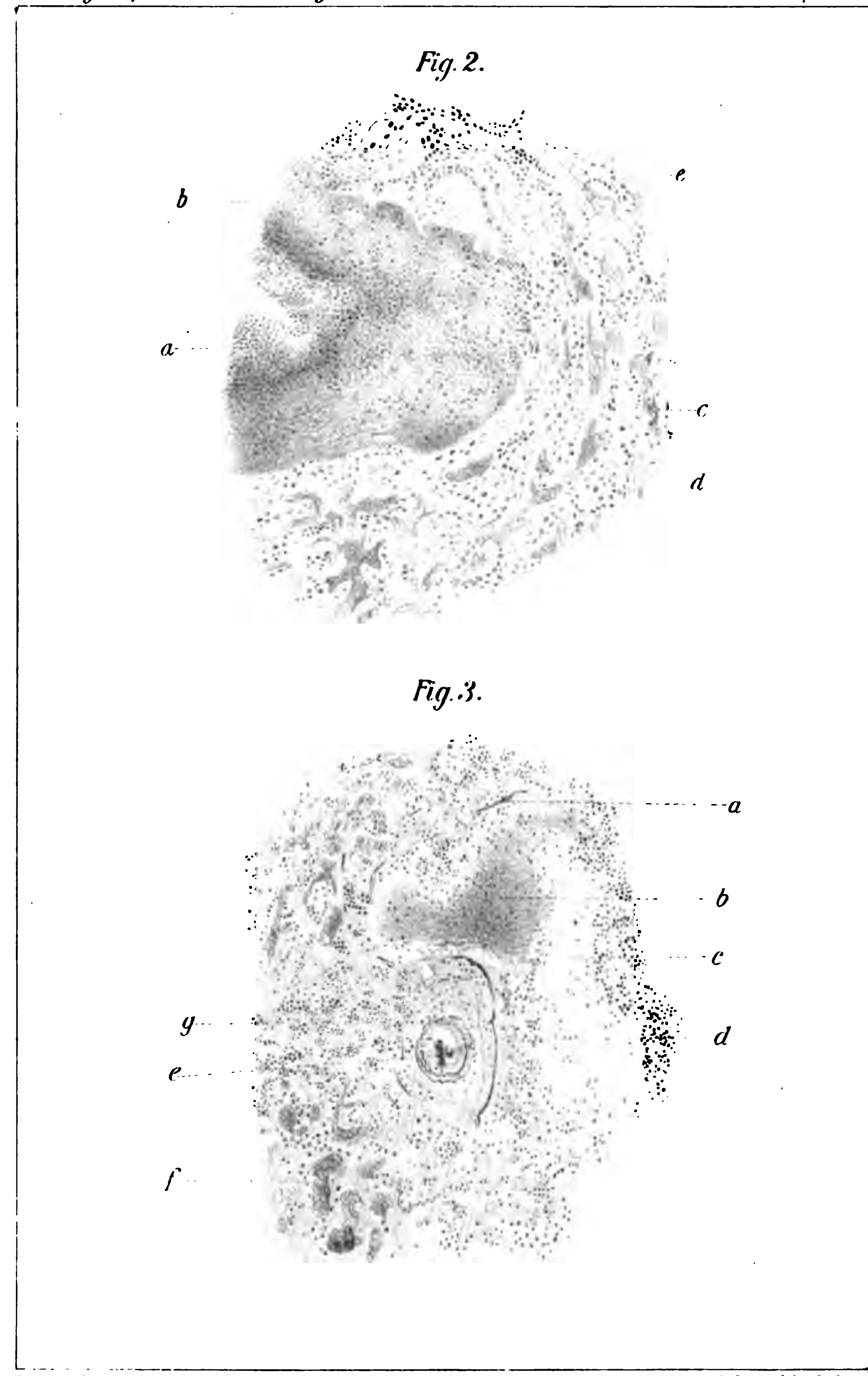
Lith. Anst. v. ...

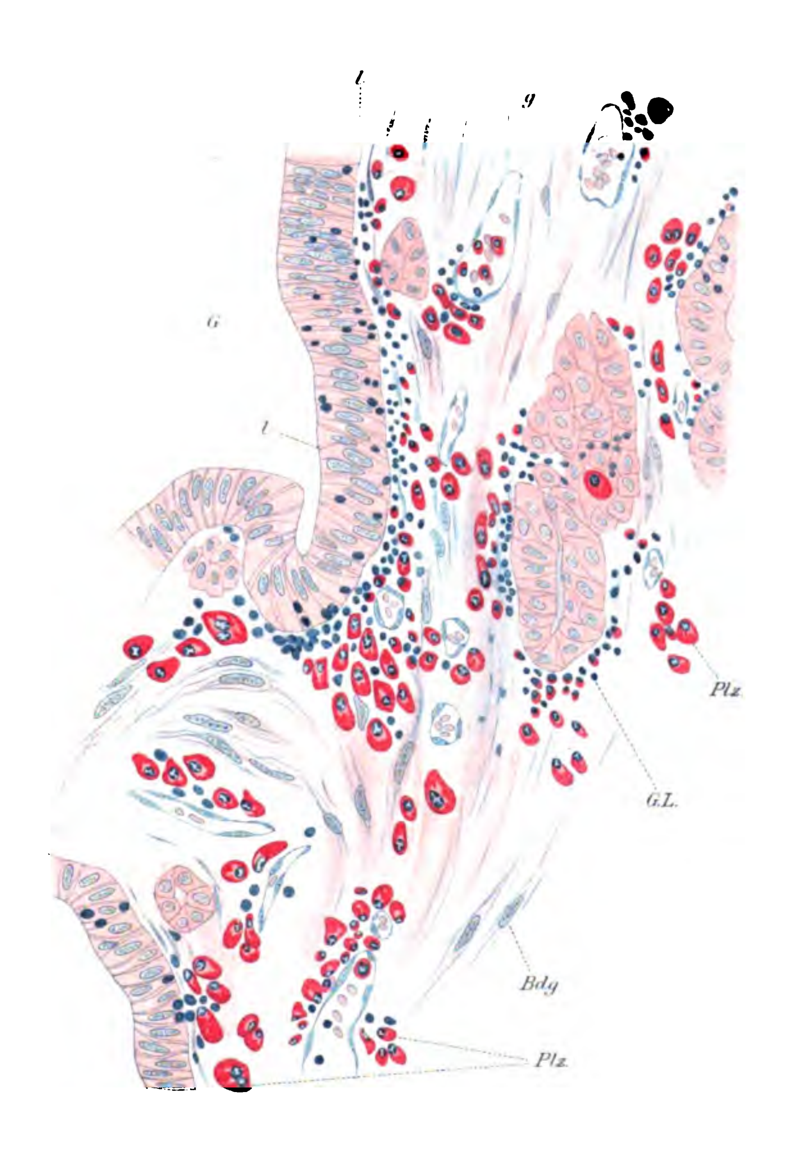


Jochmann & Moltrecht, Lungenerkrankung nach Masern.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Reproduktion von J. B. Obernetter, München.


Fig. 2.
b
a
e
c
d
Fig. 3.
a
b
c
d
g
e
f



Porcile, Herkunft der Plasmazellen in der Leber.

Verlag v. Gustav Fischer, Jena

Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena.

†

Am 5. August starb unerwartet infolge von Verschluß einer Coronararterie des Herzens im Alter von 59 Jahren

Geheimer Medizinalrat Professor

Dr. Carl Weigert.

In ihm ist einer der bedeutendsten Pathologen, der einen großen Einfluß auf die Entwicklung der medizinischen Wissenschaft in den letzten Jahrzehnten ausgeübt hat, dahingeschieden. Durch die Einführung der Anilinfarben in die histologische Färbetechnik (1875), welche das Aufsuchen der Bakterien in den Geweben ermöglichte, hat er den Anstoß zu den Bakterienforschungen gegeben, welchen in den letzten Jahrzehnten ein so großer Erfolg beschieden war. Ebenso verdankt auch die Forschung über das Nervensystem, über elastische Fasern, über Fibrin den von Weigert angegebenen Untersuchungsmethoden reiche Förderung und manche Forschungsergebnisse wären ohne dieselben nicht zu erzielen gewesen. Seine Publikationen über Koagulationsnekrose, über die Ursachen der Gewebswucherung, über Entzündung, Tuberkulose sind nicht nur Beispiele exakter wissenschaftlicher Arbeit, sondern auch Äußerungen eines reich veranlagten kritischen Geistes, der die Lebensvorgänge in ihrem Wesen zu ergründen suchte.

Seit 1885 Direktor des pathologisch-anatomischen Institutes der Dr. Senkenberg'schen Stiftung in Frankfurt a. M. hat er seinem Laboratorium einen weltbekannten Namen verschafft und

eine große Zahl von Schülern um sich vereinigt und damit auch anregend und befruchtend auf die medizinische Forschung nicht nur europäischer sondern auch außereuropäischer Staaten gewirkt. Ein nobler liebenswürdiger Charakter hat er sich zugleich auch einen großen Freundeskreis geschaffen.

Dieser Zeitschrift ist er seit ihrer Gründung nahe gestanden und hat ihr Interesse zu fördern gesucht. Von den in seinem Institute ausgeführten Arbeiten ist eine ganze Reihe in diesen Beiträgen veröffentlicht. Kollegiale Freundschaft hat ihn auch mit dem Unterzeichneten verbunden.

Freiburg i. Br., im September 1904.

Ziegler.

XV.

Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren.

(Atrophie, vikariierende Hypertrophie, Tuberkulose.)

Von

Dr. K. Iv. Karakascheff
aus Rustschuk.

Aus dem pathologischen Institut der Universität in Leipzig
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. F. MARCHAND).

Hierzu Tafel XIV und 1 Figur im Text.

Die Bedeutung der Nebennieren für die ADDISON'sche Krankheit hat zur Genüge ADDISON selbst in seiner Monographie von 1855 gewürdigt, indem er den von ihm beschriebenen Symptomenkomplex auf eine Erkrankung der Nebennieren bezog.

Es wäre eine überflüssige Wiederholung, alle die Publikationen zu besprechen, welche diesen Befund bestätigten; man findet sie fast in jedem Werk über ADDISON'sche Krankheit erwähnt. Hier möchte ich nur im ganzen die Zahlen anführen, welche sich bei den von LEWIN zusammengestellten Fällen ergeben haben und welche prozentual das Verhältnis zwischen den Erkrankungen der Nebennieren und dem Morbus Addisonii ausdrücken. LEWIN führt an, daß unter 370 an typischer ADDISON'scher Krankheit Gestorbenen die Nebennieren bei 285 Fällen erkrankt vorgefunden wurden und bei 85 Fällen — intakt waren. Die gefundenen Prozentzahlen waren folgende:

Typische Fälle von Morbus Addisonii mit gesunden Nebennieren 12 %,
Typische Fälle von Morbus Addisonii mit kranken Nebennieren 88 %,
Erkrankungen der Nebennieren ohne Bronzefärbung 28 %,
Erkrankungen der Nebennieren mit Bronzefärbung 72 %.

Inzwischen machte man jedoch die Beobachtung, daß bei manchen Kranken, welche im Leben den typischen Symptomenkomplex ausgebildet

zeigten, bei der Sektion die Nebennieren sich normal oder anscheinend normal zeigten (Nieszkowski, Virchow).

Diesen Fällen gegenüber finden wir auch von solchen berichtet, bei welchen die Nebennieren auf dem Sektionstisch vollständig oder fast vollständig durch verschiedene Krankheitsprozesse zerstört sich vorfanden, obgleich die Kranken im Leben gar keine Symptome der Addison'schen Krankheit dargeboten hatten und an ganz anderen interkurrenten Erkrankungen gestorben waren. In der oben zitierten Statistik von Lewin sind 44 ähnliche Fälle angeführt.

Weiter berichten Martini, Kent Spender, Fletscher u. A., von Fällen mit ganz fehlenden Nebennieren, die ebenso im Leben keine Anzeichen von Addison'scher Krankheit aufwiesen und auch an ganz anderen Erkrankungen gestorben waren.

Auf Grund dieser Beobachtungen war man nicht abgeneigt, jeden Zusammenhang zwischen Nebennierenerkrankungen und der Addisonschen Krankheit in Abrede zu stellen und die eigentliche Ursache ganz anderswo zu suchen und zwar in Erkrankung des Plexus coeliacus.

Zugunsten dieser Annahme kamen noch die negativ ausgefallenen physiologischen Tierexperimente hinzu, indem man durch Exstirpation beider Nebennieren nicht die Symptome der Addison'schen Krankheit hervorrufen konnte.

Allerdings berichtet Brown-Sequart, daß alle Tiere, bei welchen er die Exstirpation der Nebennieren vorgenommen hatte, nach kurzer Zeit zugrunde gingen, und im Blute eine starke Pigmentanhäufung aufwiesen. Aber seine Behauptungen glaubte man sehr bald durch die Untersuchungen von Barley, Gratiolet, Schiff u. A. und in späterer Zeit von Nothnagel widerlegt. Die Untersuchungen der ersteren möchte ich hier nicht noch einmal wiederholen, sie sind sehr ausführlich in der Monographie von A. Eulenburg und P. Guttmann (die Pathologie des Sympathicus 1873) angeführt. Nur die von Nothnagel werde ich kurz erwähnen. Er legte die Nebennieren der Versuchstiere frei, zerstörte dieselben durch Quetschung und ließ sie weiter im Zusammenhang mit dem Organismus stehen. Solche Versuche stellte er bei 153 Kaninchen an und fand auch dabei, daß gar keine Störung des Allgemeinbefindens oder abnorme Pigmentierung eintrat, sondern daß die Tiere fast alle am Leben blieben, mit Ausnahme derjenigen, welche an anderweitigen Komplikationen infolge der Operation zugrunde gingen. Nur bei drei Tieren sah er eine leichte Pigmentierung zum Teil an der Nase, zum Teil an der Mundschleimhaut eintreten.

Erst in neuerer Zeit war es Tizzoni, welcher durch seine sehr genau angestellten physiologischen Experimente an Tieren (durch Exstirpation der Nebennieren) auf das deutlichste den Zusammenhang zwischen den Nebennieren und der Addison'schen Krankheit bewies und so die Ver-

suchsergebnisse von BROWN-SEQUART bestätigte, indem er zugleich auch sehr gut die von den anderen angestellten und negativ ausgefallenen Tierexperimente erklären konnte. Die ganz widersprechenden Ergebnisse von NOTHNAGEL u. A. hat TIZZONI auf eine nicht genügend lange Beobachtungszeit bezogen, indem er angibt, daß manche Tiere seiner Versuchsreihe erst in 2—3 Jahren zugrunde gingen. — STILLING dagegen hat die negativ ausgefallenen Tierexperimente dadurch zu erklären versucht, daß zurückgebliebene Reste Regeneration des Organs bewirkten.

Obwohl die Versuche von TIZZONI positiv ausgefallen waren, und jedem Zweifel an dem Zusammenhange von Nebennieren und Morbus Addisonii der Boden entzogen wurde, bestehen doch in der Symptomatologie der ganzen Erkrankung Erscheinungen, welche sich allein aus der Erkrankung der Nebennieren scheinbar nicht leicht erklären lassen, welche vielmehr auf eine Erkrankung des sympathischen Nervensystems hindeuten, z. B. die große Prostration, die Erscheinungen seitens des Magen- und Darmkanals und andere. Selbst ADDISON gab zu, daß vielleicht für die genannten Erscheinungen eine Erkrankung des Bauchgeflechtes des Sympathicus anzuschuldigen sei. Zugunsten dieser Vermutung sprachen einerseits die oben erwähnten von MARTINI, KENT SPENDER, FLETSCHER u. A. beobachteten Fälle, andrerseits die Tatsache, daß auch unter den gewöhnlichen Fällen von ADDISON'scher Krankheit sich solche vorfanden, bei welchen, außer der Erkrankung der Nebennieren, auch das große Bauchgeflecht des Sympathicus — der Plexus solaris und die zu den Nebennieren hinziehenden Nerven — verschiedentlich mehr oder weniger mit alteriert war, FLEINER, WAHNCAU, WOLFF, TRÜBIGER, v. KAHLDEN u. A. (Mehr oder weniger hyaline Degeneration mancher Blutgefäße, kleinzellige Infiltrationen, meistens um die Gefäße, Vermehrung des Bindegewebes und Verdickung der Kapsel mancher Ganglienzellen mit mehr oder weniger starker Pigmentation derselben; hier und da unbedeutende Verdickung des Perineuriums in manchen Nervenbündeln.) Alle diese Veränderungen leitete man meistens von einem, von der Nachbarschaft auf den Sympathicus übergreifenden Prozesse ab und bemühte sich weiter noch zu erklären, warum gerade bei den tuberkulösen Erkrankungen der Nebennieren die Symptome der ADDISONschen Krankheit eher ausgebildet werden als bei den Neoplasmen: weil bei den ersteren der Prozeß viel besser und gleichmäßiger auf die Nachbarorgane (benachbarte Ganglien) übergreifen könne, als bei den Neoplasmen, wo der Prozeß eher abgekapselt und beschränkter bleibe.

Manche gingen sogar noch weiter, ABEGG, BABES, KALINDERO, TIZZONI u. A. und lokalisierten den eigentlichen Grundprozeß im Rückenmark und überhaupt im Zentralnervensystem, indem sie bei einzelnen von ihnen beobachteten Fällen, ebenso wie TIZZONI bei seinen Tierexperimenten, mancherlei Alterationen daselbst vorfanden.

Jürgens dagegen verlegt den eigentlichen ursächlichen Prozeß der Addison'schen Krankheit in die Nervi splanchnici und behauptet, daß Erkrankung derselben (graue Degeneration der Nervenfasern) den Symptomenkomplex nach sich ziehe.

Alezais und Arnaud wiederum behaupten, daß die Erkrankung der in der Nebennierenkapsel gelegenen perikapsulären Nervenganglien den Addison'schen Symptomenkomplex zur Folge habe, und stellen den Prozeß in Parallele mit der Erkrankung der Thyreoidealganglien bei Myxödem.

Der Vollständigkeit halber möchte ich kurz noch die Ansicht von Hutchinson-Allen hier erwähnen. Er fand bei einem Matrosen, welcher im Leben deutliche Bronzehaut gezeigt hatte und an Pneumonie gestorben war, die Nebennieren auch mikroskopisch völlig normal, die Glandula pituitaria aber alteriert, an der Dura mater fest adhärent, ihren hinteren Lappen klein, in eine wachsähnliche Masse verwandelt und ihren vorderen Lappen vaskularisiert. Auf Grund dieser Beobachtung steht er nicht an, die Behauptung aufzustellen, daß die Hautpigmentierung von allerlei Ursachen abhängen könne, worunter auch die Erkrankung der Glandula pituitaria zu rechnen sei.

Obwohl die Anschauung, daß die Erkrankung des Sympathicus die eigentliche Ursache der Addison'schen Krankheit sei, im Anfang sehr wahrscheinlich erschien und fast zur herrschenden geworden war, widersprachen ihr doch die physiologischen Experimente von Lustig, welcher bei Exstirpation des Plexus coeliacus an Tieren gar keine Symptome von Addison'scher Krankheit eintreten sah. Dazu kamen noch die Beobachtungen von Virchow, v. Kahlden, Simmonds, Roloff, Abegg, Wahncau u. A., welche fast durchweg bei den von ihnen beobachteten Fällen entweder gar keine Alteration des Bauchgeflechtes des Sympathicus bei sonst gut ausgebildeter Addison'scher Krankheit fanden, oder aber sehr ausgedehnte Veränderungen im genannten Plexus, ohne Addison'sche Krankheit. — Hier möchte ich kurz diese Beobachtungen anführen.

Virchow fand in einem Falle, der eine sehr ausgeprägte Bronzefärbung der Haut und der Wangenschleimhaut und auch sonst die Erscheinungen des Morbus Addisonii bot, bei ziemlich normalen Nebennieren den Plexus solaris makroskopisch wie auch mikroskopisch vollständig normal.

Marchand hingegen fand eine sehr erhebliche Affektion des Plexus solaris und des rechten oberen Halsganglion in einem Falle, bei dem im Leben keine Symptome der Addison'schen Krankheit, wenigstens keine Pigmentierung, bestanden hatten. Es waren in dem erwähnten Falle sämtliche Ganglien und Verbindungsäste des Plexus beträchtlich vergrößert. Das mikroskopische Bild zeigte eine massenhafte Anhäufung von kleinen Zellen, welche die Ganglienzellen des Plexus coeliacus auseinanderdrängten. Die Nebennieren waren durch Infiltration mit denselben Zellen stark vergrößert, ihre Substanz geschwunden.

Ganz besonders gute Belege für die Nichtbeteiligung des Sympathicus bei der ADDISON'schen Krankheit hat uns ebenso v. KAHLDEN geliefert durch seine genau angestellten Untersuchungen an acht von ihm beobachteten Fällen, von denen die ersten zwei typische Fälle von ADDISON'scher Krankheit waren und die übrigen sechs wohl Verkäsung der Nebennieren, aber sonst im Leben größtenteils keine oder wenige Symptome der Krankheit dargeboten hatten. Er fand, daß in den ersten zwei Fällen der ganze Plexus coeliacus, sowie der Grenzstrang leicht verdickt waren, aber mikroskopisch erwiesen sich sowohl die Ganglienzellen als auch die Nervenfasern vollständig normal, während in den übrigen sechs der Plexus coeliacus ziemlich ausgedehnte Veränderungen zeigte; es zeigten sich manche Ganglienzellen verschiedentlich degeneriert, mit aufgelöstem Kern, Zerklüftung von Nervenfasern, hyaline Degeneration der Wandungen vieler Blutgefäße, ja sogar große nekrotische Herde mitten im Plexus. — Allerdings fand v. KAHLDEN fast bei den sämtlichen acht Fällen Veränderungen im Rückenmarke, aber lange nicht von so hohem Grade, wie sie TIZZONI bei seinen Versuchen beschreibt. Diese Veränderungen bestanden meistens in Degenerationen der Rückenmarkstränge, welche v. KAHLDEN als Folgen der allgemeinen Ernährungsstörung, besonders der bei der ADDISON'schen Krankheit gewöhnlich sich ausbildenden Anämie erklärte und welche er in Parallele mit den von LICHTHEIM für die perniziöse Anämie beschriebenen chronisch-degenerativen Prozessen im Rückenmark stellte. Er überzeugte sich davon, indem er Kontrolluntersuchungen in Gemeinschaft mit L. SUMMA am Rückenmark an acht anderen, an gewöhnlicher Tuberkulose anderer Organe verstorbenen anstellte und dieselben Veränderungen regelmäßig wiederfand.

Ferner seien hier die Beobachtungen von ROLOFF, ABEGG, WAHNCAU angeführt, welche fast durchweg bei den von ihnen untersuchten Fällen von typischer ADDISON'scher Krankheit die Semilunarganglien resp. den Plexus solaris und den Splanchnicus vollkommen normal gefunden haben und nur die Nebennieren allein erkrankt fanden; ferner die neuesten Beobachtungen von SIMMONDS, welcher bei sechs Fällen von ADDISON'scher Krankheit durchwegs eine schwere Nebennierenerkrankung vorfand, während im Ganglion coeliacum nur bei zwei Fällen Veränderungen zu sehen waren. In den anderen vier verhielten sich die erwähnten Ganglien ganz normal.

Hier sei noch kurz bemerkt, daß auch in meinen Fällen I und II, welche weiter unten folgen werden, der Plexus coeliacus sich vollständig normal fand.

Auch die experimentell-physiologischen Untersuchungen an Tieren in bezug auf dem Plexus coeliacus, welche unter anderen auch LUSTIG anstellte, sprechen direkt gegen jeden Zusammenhang zwischen den Erkrankungen des Plexus und der ADDISON'schen Krankheit.

LUSTIG exstirpierte bei verschiedenen Tieren, auch bei Hunden, den Plexus coeliacus und fand, auch nach langer Beobachtungszeit, daß bei keinem Tiere sich die geringsten Anzeichen des Symptomenkomplexes ausbildeten, sondern daß die Tiere zum Teil am Leben blieben und ganz andere Symptome (vorübergehende Glykosurie, Acetonurie, Albuminurie, Coma usw.) boten, Symptome, welche mit der ADDISON'schen Krankheit nichts gemein haben, sondern ein Krankheitsbild für sich

ausmachen, welches manchmal mit dem Tode des Tieres endet, von welchem sie sich aber, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Tizzoni, sehr oft vollständig erholten. — Die einzigen bei diesem Krankheitsbilde gefundenen anatomischen Veränderungen hatten ihren Sitz in den Nieren und waren mit den beim diabetischen Coma beschriebenen degenerativen Prozessen identisch.

Wenn wir alles oben angeführte in Betracht ziehen, sowie die statistischen Zahlen von Lewin, nach welchem in 88 % der typischen Fälle von Morbus Addissonii die Nebennieren erkrankt sind, ferner den Umstand, daß auch bei jenen Fällen, bei welchen eine mehr oder weniger ausgedehnte Alteration des Sympathicus vorhanden war, auch die Nebennieren meistens oder fast durchweg miterkrankt waren, so ist man gezwungen, ohne weiteres die Ursache des ganzen Symptomenkomplexes in einer Erkrankung der Nebennieren selbst zu suchen, und nicht, wie es manche annehmen wollten, in der Erkrankung des Bauchgeflechtes des Sympathicus oder gar des Rückenmarks und überhaupt des Zentralnervensystems. Die Erkrankung der Bauchsympathicusganglien könnte vielleicht insofern von Bedeutung sein, als sich der krankhafte Prozeß zuerst im Plexus coeliacus lokalisieren kann und von da aus auf die Nebennieren übergreift, wie z. B. in dem unten zitierten Falle von Orth.

Hier sei noch der Untersuchungen über die Pathogenese des Morbus Addisonii von J. Wiesel Erwähnung getan, welcher die neuesten Ergebnisse der entwicklungsgeschichtlichen und anatomisch-physiologischen Forschung über die Nebenniere in Betracht ziehend die Theorie aufstellt, daß die eigentliche Ursache des ganzen Symptomenkomplexes in Erkrankung oder Schwund des weiter unten näher zu besprechenden chromaffinen Systems zu erblicken sei, dessen Hauptrepräsentant die Marksubstanz der Nebennieren darstellt. Er kam zu diesem Schlusse durch die Beobachtung, welche er gelegentlich der Untersuchung von fünf klinisch typischen Fällen von Morbus Addisonii machte, indem er bei den sämtlichen Fällen die erwähnten chromaffinen Zellen im Bauchgeflecht und vor allem die Marksubstanz der Nebennieren vollständig geschwunden oder durch tuberkulöse Prozesse zerstört fand.

In der Mehrzahl der Fälle von Addison'scher Krankheit sind die Nebennieren beiderseitig erkrankt und nur in sehr wenigen einseitig; bei einseitiger Erkrankung der Nebennieren, die gewöhnlich einen zufälligen Sektionsbefund darstellt, bleibt die Ausbildung der genannten Krankheit meistens aus. — In der Lewin'schen Statistik sind z. B. im ganzen sieben Fälle mit einseitiger Nebennierenerkrankung und manifesten Erscheinungen der Addison'schen Krankheit verzeichnet und 17 solche ohne eine Spur irgend welcher Symptome der Krankheit. — Warum bei der einseitigen Erkrankung der Nebennieren sich die Symptome der Addison'schen Krankheit nicht ausgebildet haben, ist sehr gut erklärlich, weil wahrscheinlich die gesunde Nebenniere vikariierend die Funktion

der erkrankten übernimmt. Andrerseits kann es bei vorhandener ADDISON'scher Krankheit wohl vorkommen, daß makroskopisch keine Veränderungen wahrzunehmen sind, während mikroskopisch sich ziemlich schwere Destruktion der Zellen herausstellt.

Anfänglich hatte man angenommen, wie auch ADDISON selbst, daß allein die tuberkulöse Erkrankung der Nebennieren die ADDISON'sche Krankheit hervorrufe.

Inzwischen aber machte man die Erfahrung, daß auch bei anderweitigen Erkrankungen der Nebennieren, welche mit deren Zertsörung verbunden sind, derselbe Symptomenkomplex hervorgerufen werden kann, zumal wenn beide Nebennieren befallen sind. — In der Statistik von LEWIN z. B. finden wir unter ungefähr 400 typischen Fällen von ADDISON'scher Krankheit nur sechsmal die Nebennieren durch Geschwülste zerstört, während bei den übrigen sich meistens tuberkulöse Prozesse vorfanden und — in einigen Fällen — einfache Atrophie.

1. Atrophie der Nebennieren.

Im folgenden möchte ich über zwei Fälle von ADDISON'scher Krankheit berichten, welche in dem hiesigen Pathologischen Institut zur Sektion kamen, und bei welchen als einzig wesentlicher pathologisch-anatomische Befund eine einfache Atrophie der Nebennieren sich ergab. Ähnliche Fälle sind schon mehrfach beobachtet worden, aber immerhin ist ihre Zahl nicht so groß, daß es überflüssig erscheinen würde dieselben zu vermehren.[1])

Für die Überlassung der folgenden Krankengeschichte bin ich Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. CURSCHMANN zu Dank verpflichtet.

Fall I. St. Fr. E., Rollkutscher, aus Culm, 41 Jahre alt, wird am 14. I. 1903 abends ins Krankenhaus mit der Vermutungsdiagnose Polymyositis acuta hereingeschickt. Eine Anamnese ist nicht zu erfahren. Er klagt sehr über Schmerzen in allen Muskeln, ohne daß eine Anschwellung bemerkbar ist. Herz und Lungen völlig frei. Abdomen empfindlich, doch ist nichts Abnormes palpabel. Stuhl verhalten. Starker Schmerzausdruck im Gesicht. Am folgenden Tag gegen 2 Uhr nachmittags tritt der Exitus letalis ein.

Aus den nachträglich durch Herrn Dr. RIETSCHL eingeholten, unter diesen Umständen besonders wertvollen Mitteilungen des behandelnden Arztes, Herrn Dr. KRETZSCHMAR, läßt sich folgendes entnehmen: Der Patient, eine kräftige Erscheinung, erkrankte ganz plötzlich am 2. X. 1902 unter den Erscheinungen von Fieber, Kopf- und allgemeinen Körperschmerzen. Die Erkrankung wurde

---

[1]) Eine kurze Mitteilung über diese beiden Fälle wurde durch Professor MARCHAND in einer Sitzung der med. Gesellschaft zu Leipzig gemacht (siehe Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 8 p. 351).

als Influenza aufgefaßt und behandelt; der Mann erholte sich rasch, so daß er schon vom 11. X. 1902 an wieder seiner Beschäftigung nachgehen konnte. Am 19. X. 1902 erkrankte der Patient in ganz ähnlicher Weise wieder unter starkem Fieber und mangels irgend welchen positiven Befundes wurde wieder die Diagnose Influenza gestellt. Als das Fieber wieder heruntergegangen war, was nach ein paar Tagen der Fall war, ergab die Untersuchung an Lungen, Herz, Leber, Milz und Darm wiederum nichts Abnormes. Auch die öfters vorgenommene Untersuchung des Urins blieb völlig resultatlos. Dabei bildete sich eine außerordentliche Abmagerung und eine zunehmende allgemeine Schwäche aus, die in einem ungewöhnlichen Mißverhältnis zu dem Untersuchungsbefunde standen. — Die sehr starken Muskelschmerzen am Rücken, an den Armen und Beinen, welche sich auf keine Weise erklären ließen, da keine auffindbare Ursache da war, beherrschten das Krankheitsbild; sie reagierten weder auf Salipyrin, Antipyrin, Aspirin, noch auf andere Mittel, nicht einmal Morphium konnte dem Patienten Linderung gegen die Schmerzen verschaffen. Die Temperatur hielt sich immer in normalen oder annähernd normalen Grenzen. Übrigens äußerte der Patient, daß er seit einem halben Jahre nicht mehr der alte gewesen sei und daß er namentlich einen durchaus mangelhaften Appetit gehabt habe.

Die Sektion wurde am 16. I. 1903 2 Uhr nachmittags von Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Marchand ausgeführt und ergab folgendes:

Mittelgroße, 170 cm lange männliche Leiche mit im allgemeinen blasser Hautfarbe; am Rücken sehr reichlich dunkelblaurote Totenflecke. Die Haut des Gesichtes, besonders der Stirn etwas schmutzig graubräunlich gefärbt, doch nicht so, daß diese Färbung auffallend hervortritt; der rote Lippensaum ist dagegen deutlich blaßgrau-bräunlich. Innenfläche der Lippen nicht abnorm gefärbt. Scrotum nicht auffallend dunkel. Gesicht stark eingesunken, an der linken Conjunctiva bulbi ist eine kleine rote Stelle vorhanden. Totenstarre der unteren Extremitäten ist noch vorhanden. Thorax gut gewölbt, Abdomen flach, Unterhautfett gering.

Die Weichteile des Kopfes sind ohne Besonderheiten. Das Schädeldach ist symmetrisch gebaut, Nähte erkennbar; Innenfläche ist glatt bis auf die gewöhnlichen Gefäßfurchen. Dura mater nicht besonders gespannt, zart, durchscheinend; Arterien stark, Venen mäßig mit Blut gefüllt. Innenfläche der Dura mater glatt und glänzend. In den Sinus flüssiges Blut. — Pia mater zart und durchscheinend, Venen etwas stärker gefüllt. Gefäße an der Basis dünnwandig. — Das Gehirn wiegt 1380 g; die Rinde ist blaß, nicht besonders schmal; das Mark blutreich. In den Ventrikeln wenig Flüssigkeit.

Zwerchfellstand beiderseits am unteren Rand der IV. Rippe. Das Zwerchfell ist ziemlich prall gespannt. — Die linke Lunge sinkt etwas zurück, ist im hinteren oberen Umfange etwas adhärent; die rechte Lunge liegt etwas mehr vor, zeigt stärkere Verwachsungen. Beide Pleurahöhlen sind frei von Flüssigkeit. — Herzbeutel ist glatt und glänzend, enthält keine Flüssigkeit.

Das Herz ist von gewöhnlicher Größe. Im rechten Vorhof und Ventrikel sind reichliche Cruorgerinnsel vorhanden. Klappen und Endokard ohne Veränderungen, Muskulatur von dunkel-rötlichbrauner Farbe. Koronararterien ziemlich weit.

Lungen durchweg lufthaltig, ziemlich blutreich, frei von Ödem und von Verdichtungen.

Die Follikel am Zungengrunde ziemlich groß, sonst ohne Veränderungen. Kehlkopf ebenfalls ohne abnormen Befund.

Die Schleimhaut der Zunge und der Mundhöhle (soweit sie zu übersehen ist) ist frei von Pigmentierung.

Schilddrüse klein, auf dem Durchschnitte körnig.

Die Bauchhöhle ist frei von Flüssigkeit. Milz von gewöhnlicher Größe, bräunlichrot, Follikel undeutlich. Magen enthält flüssigen Inhalt von hellgelber Farbe. Schleimhaut blaß, sehr dünn, atrophisch mit kleinen gelblichen Pünktchen. Pankreas klein, mit kleinen Läppchen, ohne Besonderheiten.

Darm mit wenig Inhalt. Schleimhaut überall dünn, die Follikel im unteren Teile des Ileum sind etwas geschwollen, blaßgrau. Die PEYER'sche Plaques sind nur wenig erhaben, etwas rötlich. Das Mesenterium ist ziemlich fettreich.

Leber nicht besonders groß, Breite 26 cm, rechter Lappen 18 cm, linker Lappen 13 cm hoch. Parenchym auf dem Durchschnitte dunkelrotbraun mit kleinen undeutlich abgegrenzten Läppchen.

Beide Nebennieren sind außerordentlich klein, dunkelbräunlich. Die Rindensubstanz erscheint auf dem Durchschnitt fast ganz geschwunden, auch von der Marksubstanz ist nur wenig sichtbar. Die größte Länge der rechten Nebenniere ist 4 cm, ihre Breite $2^1/_2$ cm; die Dicke so gering, daß die Nebenniere in den peripheren Teilen ein ganz schmales Blatt von höchstens $1^1/_2$ mm Dicke darstellt. Die Mitte ist etwas dicker und läßt einen geringen Rest derber weißlicher Marksubstanz erkennen, während die Rinde auf einen sehr schmalen nach innen etwas bräunlichen Saum reduziert ist. Die Oberfläche ist ebenfalls dunkelrotbraun gefärbt. Stellenweise kommen etwas heller gelblich gefärbte rundliche Fleckchen in der Rinde zum Vorschein. Die linke Nebenniere verhält sich ähnlich, ist aber noch kleiner, ca. 4 cm lang, $1^1/_2$ cm breit. (Von dieser Nebenniere war ein kleines Stück abgeschnitten, welches in dem angrenzenden Fettgewebe als kleiner undeutlich erkennbarer bräunlicher Rest sich vorfand.) Nach dem Herauspräparieren zeigt sich noch deutlicher die außerordentlich starke Verkleinerung der Nebenniere, die auf dem Durchschnitt ein dreischenkliges Gebilde darstellt, dessen einer Schenkel auf einen feinen schmalen, blattförmigen Saum reduziert ist (Dicke höchstens $^1/_2$ mm, Breite der einzelnen Schenkel etwa 6 mm). Das Gewicht der linken Nebenniere betrug im frischen Zustande 0,7 g.

Die Vena suprarenalis anscheinend von gewöhnlicher Weite und ohne Veränderung.

Harnblase mäßig gefüllt, Schleimhaut unverändert. Hoden klein, sonst ohne Besonderheiten. Die Aorta zeigt an der Innenfläche zahlreiche kleine gelbliche nicht erhabene Fleckchen.

Die Ganglien des Plexus solaris sind etwas klein und dunkel gefärbt, sonst ohne erkennbare Veränderungen.

Die Muskulatur am Rumpf ist ziemlich dunkelbräunlichrot, auch die Muskulatur an den Beinen von derselben Farbe, anscheinend ganz normaler Beschaffenheit. Am frischen Zerzupfpräparat zeigen mikroskopisch die Muskelfasern ein ganz normales Bild ohne jegliche Veränderungen.

Anatomische Diagnose: Atrophia totalis glandularum suprarenalium. Morbus Addisonii. Pigmentatio fusca cutis faciei et labiorum. Macies.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stücke aus der Mitte der Nebennieren in 10 % Formol-MÜLLER-Flüssigkeit und einige Stücke in FLEMMING'scher Lösung fixiert, mit Alkohol nachgehärtet, und teils in

Celloidin teils in Paraffin eingebettet. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und nach VAN GIESON.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgenden Befund:

Linke Nebenniere: Bei schwacher Vergrößerung (s. Textfigur) zeigt sich, daß der größte Teil der Nebenniere aus einer Zone parallel verlaufender Bindegewebsfibrillen besteht, welche die Marksubstanz wie ein Mantel umschließt, und zwischen sich und der Marksubstanz an einigen wenigen Stellen kleine Inseln von ziemlich großen, der Rindensubstanz angehörenden Zellen enthält; an anderen Schnitten wiederum sieht man fast nur diesen Bindegewebsmantel und Teile der Marksubstanz, ohne irgend welche Reste von Rindensubstanz.

Bei starker Vergrößerung sieht man, daß dieser Bindegewebsmantel aus sehr feinen, parallel verlaufenden Fibrillen besteht, mit ziemlich spärlichen langgestreckten Kernen. Zwischen den Fibrillen sind hier und da zerstreut

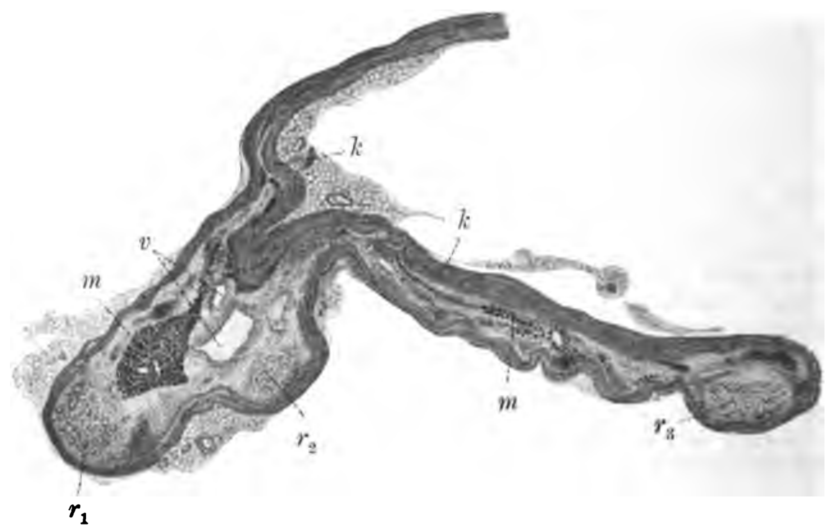


Fig. 1.

Übersichtsbild von einem Querschnitt von der linken Nebenniere des Falles I. *k* Verdickte Kapsel, r_1 r_2 r_3 Inseln von übriggebliebener Rindensubstanz, *m* Marksubstanz, *v* Zentralvene.

kleine rundliche lymphoide Zellen zu sehen und zahlreiche mit Blut gefüllte Kapillaren.

Fig. 1 zeigt einen Schnitt, welcher drei Inseln von Rindensubstanz enthielt, während andere Schnitte nur an einer oder zwei Stellen isolierte, ziemlich große polygonale Zellen mit mittelgroßem Kern, Reste von übriggebliebenen Rindensubstanzzellen, umgeben von dichten Anhäufungen von kleinen Rundzellen erkennen ließen.

Die Zellen der Inseln (Taf. XIV Fig. 1) sind z. T. vergrößert, wie gequollen, das Protoplasma zeigt wenig oder keine Granulierung und in manchen Zellen enthält es kleine Vakuolen an Stelle des extrahierten Fettes, was sich an den mit FLEMMING'scher Lösung fixierten Präparaten nachweisen ließ. Die Ränder der Zellen sind nicht gleichmäßig, sondern vielfach eingekerbt, ausgehöhlt und in diesen Aushöhlungen liegen kleine meist einkernige Rundzellen, Lymphocyten. Die Kerne der Zellen sind ebenfalls vergrößert, wie gequollen, und nahmen sehr schwach die Färbung an. — Sowohl in diesen

Inseln von Rindensubstanz, als auch an anderen Stellen des Präparates sind, wie erwähnt, ziemlich dichte Anhäufungen von kleinen Rundzellen vorhanden, welche meistens dem Typus der Lymphocyten angehören, mit einem kleinen runden Kern und sehr schmalem Protoplasmahof, manche wiederum haben einen etwas größeren, vielfach gelappten oder eingekerbten Kern und etwas reichliches Protoplasma. Es fanden sich auch solche, welche ziemlich großen Protoplasmahof zeigten mit einem etwas größeren runden Kern mit Randstellung der Chromatinkörner wie bei den Plasmazellen. Diese letzteren waren am meisten um die Zellen der Rindensubstanz zu sehen und machten den Eindruck, als wären sie verkleinerte Rindenzellen oder direkt von denselben ausgehend, aber bei genauer Durchsuchung fanden sie sich auch in den anderen Bezirken, wo keine Rindensubstanz mehr zu sehen war, und auch sogar in Blutkapillaren oder in unmittelbarer Nähe der Kapillaren. — Für die genannten Rundzellenanhäufungen konnte nicht behauptet werden, daß sie in unmittelbarer Nähe mit den Gefäßen standen, oder mit ihnen zusammenhingen, sondern sie lagen unregelmäßig überall zerstreut, auch entfernt von Blutgefäßen. Manche Rundzellen, und zwar meistens Lymphocyten, lagen in den und um die aufgeblähten, gequollenen Rindensubstanzzellen und zwar in Lichtungen, Vakuolen, und so machten die ganzen genannten Zellen den Eindruck, als ob sie von den Lymphocyten vielfach durchbohrt und ausgehöhlt, allmählich zerfressen und auf diese Weise zum Schwunde gebracht würden.

Die Marksubstanz war im Gegenteil ziemlich gut erhalten und zwar waren die Zellen (Taf. XIV Fig. 2) von durchaus normaler Konfiguration mit sehr gut färbbarem, großem Kern. Das Grundgewebe war sehr spärlich zwischen den Zellen vorhanden, nur an manchen Stellen war es etwas vermehrt und hatte so die Marksubstanzzellen etwas auseinander gedrängt.

An manchen Stellen waren kleine Anhäufungen von denselben Rundzellen vorhanden, wie wir sie in der Rindensubstanz getroffen haben, aber nicht so dicht wie dort und nur auf einzelne Bezirke beschränkt.

Die Kapillaren waren ziemlich stark mit Blut gefüllt, aber ihre Wandungen waren zart, durchaus normal. Ebenso zeigten die Wandungen der großen Venen durchaus normales Verhalten.

Außerdem fand sich, ganz besonders an der Grenze zwischen Mark und Rindensubstanz, aber auch an anderen Stellen, meistens der Rindensubstanz angehörend, ziemlich viel körniges braunes Pigment, welches nach Behandlung mit Salzsäure-Ferrocyankalium-Lösung deutlich blau wurde. Dieses Pigment ist wahrscheinlich entstanden durch Zerfall der liegengebliebenen roten Blutkörperchen infolge Zerstörung von Blutkapillaren und Umsetzung ihres Farbstoffes in diese Pigmentkörnchen.

Rechte Nebenniere. Diese Nebenniere zeigte im ganzen dasselbe Bild wie die linke, nur war etwas mehr von der Rindensubstanz erhalten, indem mehrere Inseln von derselben übrig geblieben waren, welche an manchen Stellen sogar direkt aneinander angrenzten und so eine kontinuierliche Schicht von Rindensubstanz bildeten, welche die Marksubstanz umschloß. Allerdings waren diese kontinuierlichen Stellen nicht reichlich, sondern vielfach unterbrochen und mit Bindegewebe durchsetzt.

Die Rindensubstanz gestattete ebensowenig eine Trennung in einzelne Schichten wie links. Die Zellen waren von mittlerer Größe mit rundem Kern, welcher sich aber sehr schwach färben ließ. Manche Zellen zeigten zahlreiche kleine Vakuolen, wahrscheinlich von extrahiertem Fett, während

bei anderen solche nicht zu sehen waren und dementsprechend die Zellen kleiner waren. Das Protoplasma derselben war sehr schwach, oder gar nicht granuliert, von mehr gleichmäßigem Aussehen. Ebenso fanden sich zahlreiche Anhäufungen von kleinen Rundzellen von demselben Charakter wie links.

Die Marksubstanz war hier noch besser erhalten wie links, die Zellen mit sehr gut gefärbtem Kern versehen. Das Zwischengewebe war sehr spärlich, nur an wenigen Stellen etwas vermehrt und hatte so die Marksubstanzzellen auseinandergedrängt. Hier waren noch spärlichere Rundzellenanhäufungen zu sehen als links.

Das ganze Gebilde war ebenso wie links von einem Bindegewebsmantel aus feinen Fibrillen mit spärlichen langgestreckten Kernen umgeben, der aber weit weniger als links entwickelt war, wahrscheinlich weil hier die Rindensubstanz noch nicht so vollständig geschwunden war wie links.

Die kleinen Gefäße und Kapillaren waren ohne jegliche Veränderungen, nur ziemlich stark mit Blut angefüllt. Ebenso zeigten die großen Venen durchaus normales Verhalten.

Auch in dieser Nebenniere fanden sich, allerdings nicht so reichlich wie links, kleine Pigmentkörnchen von brauner Farbe, welche auch positive Reaktion auf Blutpigment ergaben und am meisten in denselben Regionen zerstreut waren wie links.

Die Ganglienzellen des Plexus coeliacus wurden an frischen Zupfpräparaten untersucht und erwiesen sich, abgesehen von einer leichten Pigmentanhäufung in denselben, als ganz normal, weswegen von einer Fixierung usw. des Plexus Abstand genommen wurde.

Fall II. Für die nachfolgenden Notizen aus der Krankengeschichte sind wir dem behandelnden Arzt, Herrn Dr. Backhaus, zu besonderem Dank verpflichtet.

Frau D., 39 Jahre alt, hereditär nicht belastet, hatte als 12jähriges Kind Lungenentzündung. Im 19. Jahre Verheiratung. Zwei gesunde Kinder. Cessatio mens. seit dem 27. Jahre (1888). Seit dieser Zeit mitunter Nasenbluten. 1889 Bronchitis, Asthma. (Nachträglich wird vom Ehemann angegeben, daß schon 1892 die dunklere Hautfarbe aufgefallen sei.) — 1900/1901 häufiger Klagen über Mattigkeit, Schmerzen in der Magengegend. Gier beim Trinken fällt auf. — Juli 1901 wird Achylia gastrica diagnostiziert, weshalb Kur in Kissingen. Anfang September 1901 Bronchitis. Puls: geringe Füllung und Spannung, 90. Appetitlosigkeit, Schwäche und Schmerzen in den Beinen. Urin: frei von Eiweiß und Zucker. In der Zeit vom 15. September bis Anfang Oktober häufige leichte Delirien, Verworrensein, Unruhe. (Autointoxikation ausgehend von der Leber?, Gehirnanämie.) Anfang Oktober fallen außer der sehr dunklen Hautfarbe noch besonders starke Pigmentierungen an den Händen, der Zunge und Wangenschleimhaut auf, so daß die Diagnose Morbus Addisonii in Betracht gezogen wird. Ende Oktober vorübergehende Besserung, so daß Pat. hier und da ausfahren kann. Meist muß die Kranke wegen der allgemeinen Schwäche Ruhe halten. Vom 5. XI. bis 14. XI. Nebennierenextrakttabletten ohne besondere Wirkung. Am 9. XI. stärkere Magenbeschwerden, Erbrechen. 18. XI. wieder diffuse Bronchitis, Dyspnöe, Puls klein. 20. XI. Collaps, Exitus letalis.

Die Sektion wurde am 21. XI. 1901 von dem verstorbenen Prof. Saxer im Beisein des Prof. Marchand ausgeführt und ergab folgendes:

Mittelgroße weibliche Leiche in mäßigem Ernährungszustande. Am Abdomen reichliche Striae. Mons veneris und große Schamlippen nur sehr schwach behaart. Auch in beiden Achselhöhlen nur vereinzelte feine Härchen. — Farbe der Haut auffallend bräunlich, namentlich am Oberschenkel und Abdomen, während sie am Thorax deutlich heller ist. Haut des Halses und des Gesichtes indes etwas bräunlicher; im Gesicht außerdem eine Anzahl kleiner dunkelbrauner Fleckchen. Nägel wohlgebildet, dunkelfarbig.

Das Schädeldach ist sehr dick, namentlich im Stirnteil, hier auch von sehr sklerotischer Beschaffenheit, stellenweise bis 1 cm. An den etwas weniger dicken Stellen ist reichliche dunkelrote Diploë vorhanden. Dura mater mäßig gespannt und die Innenfläche vollständig glatt und glänzend. Die Gefäße der Pia mater sind von mittlerer Füllung; in den Maschen der Pia etwas vermehrte Flüssigkeit. An der Schädelbasis nichts Auffallendes. Hypophysis nicht vergrößert. Die großen Gefäße an der Basis des Gehirns sind zart. Das Gehirn ist sehr weich, Ventrikel etwas erweitert. Die Gehirnsubstanz ist von mittlerem Blutgehalt, ganz frei von Herden.

Zwerchfellstand beiderseits an der IV. Rippe. Die Lungen sinken wenig zurück; in den Pleurahöhlen ist keine Flüssigkeit. Die rechte Lunge etwas mit der Brustwand verwachsen; die linke frei.

Im Herzbeutel nur wenig klares Transsudat. An der Herzoberfläche ist noch ziemlich reichliches Fett vorhanden. Das Herz selbst ist klein. Die Muskulatur (im rechten Ventrikel ziemlich stark mit Fett durchwachsen) von brauner Farbe. — Die Intima der großen Gefäße ist vollständig glatt; die Klappen, abgesehen von einigen leichten Verdickungen an der Vorhofsfläche des hinteren Zipfels der Mitralis, ohne Veränderungen.

Die linke Lunge ist ziemlich umfangreich, in den vorderen Teilen gebläht, in den hinteren etwas kollabiert von dunkelroter Farbe, wenig ödematös. Die Spitze ist vollkommen frei, durchaus lufthaltig; dagegen finden sich im Unterlappen an drei verschiedenen Stellen linsen- bis etwas über erbsengroße abgekapselte verkalkte Herde. Die kleinen Bronchien sind erweitert, und, ebenso wie die größeren, mit sehr reichlichem, zähem Sekret gefüllt. In der rechten Lunge finden sich keine verkalkten Herde, das Parenchym ist stärker ödematös wie links; die Bronchien sind ebenso. Bronchiallymphdrüsen sind kaum vergrößert, gleichmäßig schwarz, aber weich, keine Spur von Verkalkung oder Verkäsung.

In der Schleimhaut der Zunge, besonders deutlich zu beiden Seiten, finden sich sehr intensiv dunkelgraubraun gefärbte Flecke, nur wenig scharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Der größte Fleck ist etwa $2^1/_2$ cm lang, 1 cm breit. Am Zungengrunde sind die Balgdrüsen sehr groß. Die Tonsillen sind deutlich vergrößert. Die hintere Rachenwand ist im ganzen glatt, mit einigen undeutlichen bräunlichen Fleckchen und einigen unregelmäßig vergrößerten stark hervorragenden Follikeln. — Die Schleimhaut des Kehlkopfes, der Trachea, des Ösophagus ohne Besonderheiten.

In der Bauchhöhle ist keine Flüssigkeit vorhanden. Das Peritoneum ist überall ganz glatt und glänzend.

Die Milz ist etwas vergrößert. Die größte Länge ist 14 cm, Breite etwa $7^1/_2$ cm. Die Oberfläche ist glatt, die Konsistenz sehr weich.

Im Magen, dessen große Kurvatur in Nabelhöhe steht, ziemlich reichlicher schmutzig-bräunlicher Inhalt. Die Schleimhaut im Fundus ist stark angedaut, die übrige Schleimhaut blaß, ziemlich glatt, mit weißlichen Follikeln.

Das Pankreas ist klein, aber sonst ohne auffallende Veränderungen.

Der Darm ist wenig ausgedehnt, mit wenig Inhalt. Die Follikel im Dickdarm überall deutlich vergrößert. Auch die Follikel und PEYER'schen Plaques im untersten Teil des Ileum sind geschwollen, weißlich.

Die Leber ist von gewöhnlicher Größe. Das Parenchym ist nur mäßig blutreich, die Läppchenzeichnung etwas verwaschen. — In der Gallenblase ziemlich reichlich schleimige wenig gefärbte Galle.

Beim Versuch die Nebennieren in situ zu untersuchen, gelingt es zunächst nicht, eine Spur von ihnen nachzuweisen. Es werden deshalb zunächst die ganzen retroperitonealen Organe mit den Beckenorganen im Zusammenhang herausgenommen. Die Nieren erscheinen von gewöhnlichem Umfang. Die Fettkapsel ist ziemlich reichlich, ebenso das übrige retroperitoneale Fett. Die linke Vena suprarenalis findet sich an der gewöhnlichen Stelle, ist nur etwas dünner als normal. An dieselbe schließt sich ein plattes bräunliches Gebilde an, welches nur schwer von dem umgebenden Fettgewebe abgrenzbar ist und offenbar den Nebennierenrest darstellt. Im ganzen ist die ursprüngliche eckige Form der normalen Nebenniere noch erhalten. Die größte Breite des ganzen Gebildes, von dem ein kleines Läppchen noch unterhalb der Vena sitzt, beträgt etwa $4^1/_2$ cm; die größte Höhe nicht ganz $1^1/_2$ cm, die größte Dicke kaum 1 mm. Irgend etwas von deutlicher Nebennierenstruktur ist nirgends zu erkennen, doch ist an der Oberfläche noch ein Rest der ursprünglichen Furche angedeutet. — Rechterseits ist es auch durch genaue Präparation nicht möglich, einen scharf abgegrenzten Körper als Rest der Nebennieren darzustellen. Hier findet sich nur eine dünne, blattartige, etwas dunkler durchscheinende Masse, welche auch nicht scharf gegen das umgebende Fettgewebe abgrenzbar ist. Daran schließt sich eine nach abwärts ziehende etwas größere Vene, welche der Suprarenalis zu entsprechen scheint.

Die Nieren und die Harnblase sind ohne Besonderheiten.

Der Uterus ist klein, die Tuben sehr dünn; das rechte Ovarium ist etwas verlagert und mit dem einen Pol an der Hinterfläche des Uterus und des Ligamentum latum fixiert. Dies Ovarium ist etwas in die Länge gezogen, etwa 4 cm lang, seine größte Breite etwa $1^1/_2$ cm. — Auch das linke Ovarium ist sehr klein, etwa bohnengroß: Länge 2 cm, Breite 1,6 cm, Dicke 8 mm. Die Albuginea ist ziemlich stark weißlich verdickt. Das Parenchym ist außerordentlich atrophisch, von Follikeln nichts Deutliches zu erkennen.

Große Blutgefäße, Lymphdrüsen, Knochen und Gelenke sind ohne Besonderheiten.

Anatomische Diagnose: Atrophia totalis glandulae suprarenalis utriusque. Atrophia organorum genitalium. Tuberculosis circumscripta obsoleta pulmonis sinistri. Bronchitis catarrhalis. Pigmentatio fusca cutis et linguae.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stücke ungefähr aus der Mitte der linken Nebenniere in der Weise präpariert wie im Fall I.

Das mikroskopische Bild war das folgende:

Die ganze Nebenniere ist in eine dünne Lage von Bindegewebe verwandelt, während von eigentlicher Nebennierensubstanz nicht die Rede sein kann. In den zentralen Teilen dieses Gebildes finden sich an Stelle des Parenchyms, die ganze mittlere Zone von dem einen Ende bis zu dem anderen einnehmend, sehr zahlreiche Rundzellenanhäufungen von demselben Charakter wie im Fall I, und zwischen diesen einzeln stehende große Zellen, von poly-

gonaler gleichmäßiger Form, ohne Ausläufer, mit rundem Kern (Taf. XIV Fig. 3). Welcher Substanz diese Zellen angehörten, konnte nicht sicher entschieden werden, aber sie ähnelten am meisten denen der Rindensubstanz. — An einer Stelle aber ist eine kleine Insel von ziemlich großen polygonalen Zellen vorhanden, welche mehr säulenförmig angeordnet sind, zwischen den Säulen verlaufen kleine Blutkapillaren. Von solchen Zellsäulen sind nur spärliche zu sehen, und sie bestehen nur aus wenigen Zellen. Das Protoplasma der Zellen enthält zahlreiche kleine Vakuolen — wahrscheinlich an Stelle von extrahiertem Fett. Die Kerne derselben sind durchweg, obwohl nicht sehr stark, aber immerhin gut färbbar und gut abgerundet. — Die Rundzellen sind fast überall gleichmäßig verbreitet, und es kann kaum behauptet werden, daß sie besonders um die Gefäße angehäuft seien. Allerdings sind manche Kapillaren, besonders noch in der Nähe zurückgebliebener Parenchymzellen, wie die Fig. 3 zeigt, angefüllt mit Leukocyten, was vielleicht darauf deuten konnte, daß diese Rundzellenanhäufungen doch von den Blutkapillaren herstammen, oder überhaupt unmittelbar mit ihnen zusammenhängen.

Die Kapillaren sind durchweg sehr zartwandig, ohne jede Veränderung, durchaus normal, nur zum Teil mit Blut angefüllt. Ebenso zeigt die Wandung der großen Venen durchaus normales Verhalten.

Es findet sich außerdem fast überall zerstreut etwas körniges braunes Pigment, welches sich durch Eisenreaktion als Blutpigment erwies; seine Herkunft ist ebenso zu deuten wie im Falle I.

Die mikroskopische Untersuchung des Plexus coeliacus ergab nichts Abnormes. Die Ganglienzellen liegen meistens in regelmäßigen Abständen voneinander entfernt und füllen zum größten Teil sehr gut ihre Kapsel aus. Manche von ihnen sind allerdings etwas von der Kapsel zurückgezogen, was aber vielleicht mehr von der Behandlung der Präparate abhängig ist, denn die Kapsel der Zellen ist überall sehr zart. — Die Zellen selbst zeigen durchaus normale Kernstruktur, sind sehr gut färbbar, das Protoplasma ist fein granuliert und enthält ziemlich viel körniges gelbbraunes Pigment, welches meistens an dem einen Pol der Zelle, sichelförmig um den Kern angehäuft ist, in anderen Zellen fast die ganze Zelle einnimmt. Die sich durchflechtenden Nervenfasern zeigen nichts Abnormes, wenigstens bei der gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Auch die an der Peripherie der Ganglien verlaufenden Nervenbündel zeigen regelmäßige Anordnung ihrer Fasern und keine Verdickung ihres Perineuriums. Markscheidenfärbung wurde nicht gemacht, weil die Präparate nicht dazu präpariert waren.

Das bindegewebige Stroma ist von durchaus normaler Struktur, nirgends ist eine Verdickung oder Vermehrung desselben zu sehen. — Die Gefäße haben normale Wandung, enthalten sehr wenig Blut; nur um manche Gefäße herum finden sich unbedeutende Anhäufungen von einigen kleinen rundlichen Zellen, vom Typus der Lymphocyten.

Da der Plexus coeliacus nicht mit Chromsalzen, sondern mit KAISERLING's Flüssigkeit behandelt wurde, konnte von den chromaffinen Zellen in demselben nicht die Rede sein.

Außerdem wurden in diesem Falle auch die Ovarien mikroskopisch untersucht, nachdem sie ebenso wie die Nebennieren behandelt waren. — Es ergab sich dabei folgendes: Die gefärbten Schnitte zeigen bei Betrachtung mit bloßem Auge keine deutlichen Follikel.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt das Stroma das Bild, wie es für gewöhnlich nach mehrfach stattgefundener Ovulation zu sein pflegt, im

übrigen von durchaus normalem Verhalten. Es sind auch einige Follikel sichtbar, z. B. in dem ganzen Schnitt fünf, welche von der gewöhnlichen Zellschicht ausgekleidet sind, an deren einer Seite eine größere Zellanhäufung zu sehen ist (Cumulus oophorus). Die Zellen sämtlicher Follikel sind durchaus sehr gut färbbar, von normaler Kern- und Protoplasmastruktur.

Ebenso wurde nach derselben Weise auch die Glandula pituitaria untersucht, im Hinblick auf die Behauptung von HUTCHINSON-ALLEN, welcher geneigt war anzunehmen, daß eine Erkrankung der Glandula pituitaria auch als Ursache bei der ADDISON'schen Krankheit gelten könne. Es zeigte sich, daß sie sowohl makroskopisch als mikroskopisch ganz normal war.

Wie also aus den Sektions- und mikroskopischen Befunden zu entnehmen ist, handelt es sich in den beiden Fällen um typische ADDISONsche Krankheit, bei welchen als einzige wesentliche pathologische Veränderung nur ein einfacher Schwund beider Nebennieren sich zeigte, und zwar betraf im Fall I die Atrophie hauptsächlich die Rindensubstanz, während die Marksubstanz besser erhalten war, im Fall II dagegen waren beide Substanzen vollständig geschwunden bis auf einen kleinen Rest und zerstreute einzelne Zellen der Rindensubstanz, welche wahrscheinlich noch so lange das Leben unterhalten hatten.

Allerdings war in dem Fall I die Braunfärbung der Haut nicht so deutlich entwickelt, sondern beschränkte sich nur auf eine etwas schmutzig grau-bräunliche Verfärbung der Gesichtshaut, besonders der Stirn, während in dem Fall II die Haut sehr ausgesprochen bronzebraun verfärbt war. — In dem Fall I war noch bemerkenswert, daß bei dem Kranken vom Beginn der Erkrankung sehr intensive Schmerzen in der gesamten Körpermuskulatur aufgetreten waren und während der ganzen Krankheitsdauer bestanden. Nebenbei fehlten aber nicht die anderen Kardinalsymptome der ADDISON'schen Krankheit (sehr schnell ausgebildete und fortschreitende Schwäche, leichte Hautverfärbung, Erscheinungen seitens des Magendarmkanals usw.), nur traten diese den starken Schmerzen gegenüber subjektiv und objektiv etwas zurück.

Was die eigentliche Ursache dieser Atrophie war, läßt sich in meinen Fällen nicht nachweisen. SIMMONDS behauptet in seiner letzten Veröffentlichung, daß sich die Atrophie meistens als konsekutive Schrumpfung auf entzündlicher Basis ausbilde, indem er noch Lues in Betracht zieht, was ich aber bei meinen Fällen nicht bestätigen konnte.[1])

Ähnliche typische Fälle von ADDISON'scher Krankheit, bei welchen die Nebennieren einfach atrophisch gefunden wurden, sind größtenteils in den Arbeiten von ROLOFF und von SIMMONDS angeführt worden. — Allerdings ist die Beschreibung bei einigen etwas mangelhaft ausgefallen, indem nur das makroskopische Bild der Nebennieren beigegeben ist.

---

[1]) Später wurde uns die Angabe gemacht, daß der Gatte der Verstorbenen (Fall II) an Tabes erkrankt sei.

Es sind die Fälle von GOODHART [1] [2]), DAVY [3]), WICKHAM LEGG [4]), S. COUPLAND [5]), BARLOW [6]), HADDEN [7]), SAUNDBY [8]), HEBB [9]), SENATOR [10]), GUTTMANN [11]), EWALD [12]), BROMWELL [13]), NIXON [14]), KAUFMANN [15]), FOÀ [16]), MONTI, ROLOFF, HANSEMANN, BAUCKE; nur die letzteren seien etwas eingehender hier berücksichtigt.

MONTI (Centralblatt für klinische Medizin VII. Jahrg. p. 108 1886).

10jähriger Knabe. Ausgebildete ADDISON'sche Krankheit. Bei der Sektion: Fehlen der rechten Nebenniere, sowie der zugehörigen Arteria und Vena suprarenalis; die linke Nebenniere ist verkleinert, 4 cm breit, $1^1/_2$ cm hoch und überall kaum 1 mm dick. In den übrigen Organen nichts Wesentliches. Mikroskopisch zeigte sich eine chronisch interstitielle Entzündung (?) der linken Nebenniere; Kapsel stark verdickt, die Rinde läßt nirgends die

---

1) GOODHART, J. JAMES, Simple atrophy of the supra-renal capsules, accompanied by melasma supra-renale and other symptoms of ADDISON's disease, Transact. of the path. Soc. of London Vol. XXXIII p. 340.

2) GOODHART, J., for G. EASTES, Case of ADDISON's Disease. Bronzing of the skin for eight jears. Atrophy of the supra-renal capsules. Ibid. p. 346.

3) DAVY, H., A case of melasma supra-renale associated with simple atrophy of the supra-renal capsules, Ibid. p. 360.

4) LEGG, J. WICKHAM, ADDISON's disease without tubercular degeneration of the suprarenal capsules, The Lancet I p. 1027 and 1028 1885.

5) COUPLAND, SIDNEY, Atrophy of adrenals with ADDISON's disease, Transact. of the path. Soc. of London Vol. XXXVI p. 423.

6) BARLOW, THOMAS, Simple atrophy of the suprarenal capsules and Gumma of KIDNEY in a case of ADDISON's disease, Ibid. p. 433.

7) HADDEN, J. B., Atrophy of the supra-renals with ADDISON's disease, Ibid. p. 436.

8) SAUNDBY, Atrophy of the supra-renal capsules with enlarged spleen and dark-coloured urine, Ibid. p. 440.

9) HEBB, A case of ADDISON's disease, without Tuberculosis of the supra-renal bodies and without affection of the semilunar ganglia, The Lancet p. 8 1883 Januar 6.

10) SENATOR, In LEWIN's Arbeit: Über Morbus Addisonii, Charité-Annalen X p. 649 1885.

11) GUTTMANN, Ibid. p. 630.

12) EWALD, Ein Fall von Morbus Addisonii, Dermatologische Zeitschrift I p. 279.

13) BROMWELL, Two clinical lectures on ADDISON's disease, with notes of three cases, in one of which suprarenal extract produced marked improuvement, and in which the suprarenal bodies were found after death to be absent and replaced by masses of fat, British med. Journal Januar 2 p. 1 und Januar 9 p. 69 1897.

14) NIXON M. WEENEY, British med. Journal Januar 1897.

15) KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathol. Anatomie II. Auflage p. 672 1901.

16) FOÀ, Anatomischer und experimenteller Beitrag zur Pathologie der Nebenniere, Verhandlungen der Deutschen patholog. Gesellschaft in Aachen p. 31 u. 32 1900.

bekannten drei Schichten erkennen, sondern man sieht bloß spärliche runde oder etwas längliche Gebilde, die aus Drüsenzellen im Stadium der Degeneration bestehen. Das interstitielle Bindegewebe stark vermehrt, reich an polymorphen Zellen. Pigmentschicht nirgends bemerkbar. Die Marksubstanz fehlt fast überall. Die Arterien haben sehr enges Lumen, teils sind sie von gewucherten Endothelien angefüllt. — Plexus suprarenalis und Ganglion semilunare weder makroskrospisch noch mikroskopisch verändert.

Roloff, Ferd. (Ziegler's Beiträge Bd. IX p. 329 1891).

H. T., 22 Jahre alt. Typisch ausgebildeter Fall von Morbus Addisonii. Die linke Nebenniere stark atrophisch, dunkel gefärbt, auf $^1/_4$—$^1/_5$ des gewöhnlichen Umfangs reduziert. — Die äußere Schicht der Nebenniere ist grauweiß gefärbt, die intermediäre Schicht fehlt so gut wie gänzlich. Die Markschicht relativ mächtig entwickelt; von käsigen Massen oder Tuberkeln ist mit bloßem Auge nichts zu sehen. — Rechte Nebenniere verhält sich ganz analog, nur ist dieselbe noch mehr reduziert, stellt nur noch ein hautartiges Läppchen von kaum 1 mm Dicke dar. — Die Hauptmasse des übriggebliebenen Gewebes besteht in den zentralen Partieen aus der Markschicht, nur an einzelnen Stellen findet man hier noch deutliche Reste von der Zona glomerulosa und fascicularis. An den Enden des Organs fehlt, analog dem normalen Verhalten, die Markschicht, und die Zellen haben die säulenförmige Anordnung der Zona fascicularis von der Kapsel bis zur Vena centralis. Eine eigentliche Pigmentschicht ist nicht vorhanden, nur in einzelnen Gewebspartieen finden sich die gewöhnlichen Parenchymzellen mit einem teils körnigen, teils mehr diffusen Farbstoff angefüllt, die mehr den Charakter der normalen Pigmentzellen der intermediären Schicht tragen. — Das Ganglion semilunare zeigt makroskopisch sowie mikroskopisch ein durchaus normales Bild.

v. Hansemann, D. (Berliner klinische Wochenschrift Nr. 14 1896).

30 jähriger M. Schnell verlaufende Addison'sche Krankheit. Sektion: Bronzebraune Verfärbung der Haut, besonders am Scrotum und Warzenhöfen und ebenso an der Mundschleimhaut. — Die Nebennieren sind durch fibröse Stränge mit der Umgebung verwachsen. In ihrer Flächenausdehnung sind sie ziemlich von gewöhnlicher Größe, nur die rechte ist etwas klein. Auf dem Durchschnitt sieht man, daß jede Spur von gelber Rindensubstanz fehlt, das Ganze besteht aus einer einzigen Schicht dunkelbrauner Substanz. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt das Fehlen der Rindensubstanz. Die ganze Masse wird gebildet durch ein retikuläres Gewebe, in dem große Zellen mit Pigment liegen, ähnlich den großen Zwischenzellen der Hoden. An einzelnen Stellen sieht man kleinzellige Infiltration, die jedoch nirgends einen erheblichen Grad erlangt. Auch neugebildetes Bindegewebe findet sich nirgends in erheblichem Maße. — Der Plexus solaris und die Verbindungsnerven zu den Nebennieren waren ganz intakt, ebenso die Nervi splanchnici, nur waren im Plexus solaris einige pigmentierte Ganglienzellen zu finden.

Baucke, Ernst (Inaug.-Diss., Göttingen 1899).

39 jähriger Mann. Typisch ausgebildete Addison'sche Krankheit. — Sektionsbefund: Sehr ausgebreitete, fast über den ganzen Körper, braune Färbung der Haut, sowie der Mundschleimhaut und der Lippen. Sämtliche Organe, mit Ausnahme der Nebennieren, sind ohne besondere Veränderung bis auf die Lungenspitzen, wo sich einige Schrumpfungen vorfinden. Die Nebennieren auffällig klein, die Oberfläche von dunkelbrauner Färbung. Auf dem Durchschnitt sieht man deutlich die graue Marksubstanz, deren Menge nicht verringert erscheint, dagegen eine auffallende Verschmälerung der im

ganzen olivenfarbigen Rinde, deren Durchmesser stellenweise 1 mm beträgt, meistens aber viel weniger. Die Oberfläche ist vielfach gelappt und eingekerbt. Die Räume zwischen den einzelnen Hervorragungen sind von Bindegewebe oder von feinfaserigem, netzartigem, verfettetem Gewebe ausgefüllt, in welchem man hier und da Nebennierenparenchymzellen erkennt. Fast regelmäßig sieht man in diesen Buchten die Marksubstanz frei zutage liegen, oder sie ist nur von einer sehr schmalen Schicht der Zona fasciculata bedeckt. Das Protoplasma der Zellen ist stark pigmentiert Die Kerne enthalten weniger Chromatin, sind von wechselnder Größe und spärlich. In der Rindensubstanz sowohl wie im Mark fallen zahlreiche Haufen von Zellen, vom Charakter der Lymphocyten auf. — Die Marksubstanz ist im Vergleich mit der Rinde sehr intensiv gefärbt. Eine Induration ist nicht vorhanden.

Im linken Ganglion coeliacum fanden sich mikroskopisch einige kleine Tuberkel eingelagert, sonst sind die Ganglienzellen stark pigmenthaltig, aber ohne besondere Veränderungen.

Früher hatte man angenommen (Gottschau, Janosik, Marchand), daß die beiden Nebennierensubstanzen einen einheitlichen Ursprung haben und sich zusammen von dem Peritonealepithel entwickeln. Erst nachträglich sollten sich die Zellen differenzieren.

Wie bekannt, haben Kose, Kohn u. a. bei manchen Tieren und beim Menschen entlang dem ganzen Grenzstrange und dessen Ganglienknoten zerstreut eine Art Zellen vorgefunden, welche dieselben morphologischen Eigenschaften zeigen wie die der Marksubstanz der Nebennieren. Betreffs der Herstammung dieser Zellen meint Kohn, daß sich dieselben in einem frühen Stadium von der Anlage des Sympathicus abspalten und sich zu dieser Zellart differenzieren. Wegen ihrer starken Affinität zu den chromsauren Salzen bezeichnet sie Kohn als „chromaffine Zellen“ und alle die aus ihnen entstehenden Körper, als „chromaffine Körper“ oder „Paraganglien“. — Ganz dieselbe Chromaffinität konstatierte bereits Henle bei den Zellen der Marksubstanz der Nebennieren; Kohn schließt daraus auf eine Identität der Marksubstanzzellen mit den embryonalen Sympathicuszellen und macht sogar den Vorschlag die Marksubstanz der Nebennieren als Paraganglion (suprarenale) zu bezeichnen. — Diese Identität hat Kohn wie auch Biedl und Wiesel, auf experimental-physiologischem Wege erwiesen. Aus der den chromaffinen Körpern und der Marksubstanz der Nebennieren gemeinschaftlich zukommenden Eigenschaft, im Organismus denselben physiologischen Effekt, eine Steigerung des Blutdrucks hervorzurufen, läßt sich schließen, daß die Wirkung der Nebennierenextrakte der Marksubstanz zuzuschreiben ist, und daß zum mindestens eine Identität in bezug auf die physiologische Wirkung zwischen den beiden Gebilden (Marksubstanz und chromaffine Zellen) besteht.

Nach diesen kurzen Auseinandersetzungen über die Genese und Entwicklung der Nebennierensubstanzen möchte ich mich zu der Frage wenden, welche von den beiden Nebennierensubstanzen durch ihren Aus-

fall oder ihre Erkrankung die Erscheinungen des Addison'schen Symptomenkomplexes nach sich zieht.

Diese Frage konnte bis jetzt nicht beantwortet werden, weil das zur Untersuchung gelangte Material nicht gestattete, irgend welche Schlüsse daraus zu ziehen. Es waren z. B. die Nebennieren durch tuberkulöse Erkrankung viel zu weit zerstört. Um diese Frage richtig beantworten zu können, mußten solche Fälle zur Untersuchung gelangen, bei welchen nur einzelne Teile des Organs sich als erkrankt erwiesen, während die übrigen Teile oder Substanzen mehr oder weniger vollkommen intakt sein mußten. Von allen bis jetzt mitgeteilten Fällen von Morbus Addisonii mit Erkrankung der Nebennieren ließen sich nur der von Baucke und die meinigen dazu verwerten, einiges Licht in dieser Richtung zu bringen, indem es sich um mehr oder weniger isolierte Erkrankung der Rindensubstanz handelte, während die Marksubstanz mehr oder weniger gut erhalten war.

Dieser Befund führt zu dem Schlusse, daß die Rindensubstanz wesentlich von Bedeutung bei der Addison'schen Krankheit ist, und daß deren Erkrankung den ganzen Symptomenkomplex nach sich zieht.

Ganz besonders illustriert das mein Fall I. Die Rindensubstanz war bis auf einige kleine Inseln zugrunde gegangen und auch die noch vorhandenen Zellen waren alteriert. Die Marksubstanz dagegen war sehr gut erhalten, ihre Zellen gut geformt, die Kerne gut färbbar. Allerdings waren an einzelnen Stellen Anhäufungen von kleinen meist einkernigen Rundzellen vorhanden, aber die dort liegenden Marksubstanzzellen zeigten, ebenso wie die von den anderen Regionen, ganz normale Strukturverhältnisse. Auch mein Fall II bestätigt dasselbe. Wir finden hier allerdings noch einen ziemlichen Rest von Rindensubstanz erhalten und die Marksubstanz vollständig zerstört, und zwar muß diese Zerstörung schon längst geschehen sein, weil das Gebiet der Marksubstanz vollständig vom Bindegewebe eingenommen war. Trotz der zerstörten Marksubstanz ist doch das Leben der Kranken noch längere Zeit unterhalten worden bis die Zerstörung der Rindensubstanz auch soweit gediehen war, daß der noch übriggebliebene Rest nicht mehr ausreichte. — Ganz ähnlich ist der Fall von Monti, wo wir ebenso nur noch einen Rest von Rindensubstanz finden, während die anderen Teile schon längst geschwunden waren.

Auch der Fall von Roloff spricht für meine Auffassung. Er fand allerdings nur die intermediäre Pigmentschicht fast vollständig geschwunden, während von der Rindensubstanz — Zona glomerulosa und fasciculata — noch deutliche Reste erhalten waren, und er schiebt daher die ganze Krankheit allein auf den Schwund oder die Erkrankung der Pigmentschicht. Die Marksubstanz war sehr gut erhalten.

Zu ganz entgegengesetzten Schlüssen kam WIESEL auf Grund der von ihm untersuchten Fälle von Morbus Addisonii. Er fand in allen seinen Fällen nur die Marksubstanz allein zerstört, während die Rindensubstanz meistenteils gut erhalten sein sollte, woraus er den Schluß zieht, daß gerade die Marksubstanz von Bedeutung für die ADDISON'sche Krankheit ist, und daß deren Erkrankung den ganzen Symptomenkomplex nach sich ziehen soll. Dabei fand er noch weiter, daß auch die chromaffinen Zellen im Plexus coeliacus und überhaupt im Sympathicusverlauf geschwunden waren, und verallgemeinert so den Satz und sagt, daß die Erkrankung des chromaffinen Systems die eigentliche Ursache des Symptomenkomplexes bilden solle, wobei aber die Hauptrolle oder die Hauptschuld der Marksubstanz zukäme, weil die erwähnten chromaffinen Zellen im späteren Leben sich mehr zurückbilden und deren physiologische Funktion zum größten Teil der Marksubstanz der Nebennieren übertragen wird. — Seine Behauptung in bezug auf die Rindensubstanz ist indes keineswegs einwandsfrei. WIESEL fand z. B., daß in dem einen Falle die Rindensubstanz mit der Marksubstanz vollständig zerstört war, daß in dem zweiten Falle die intermediäre Schicht mit der Marksubstanz zusammen von dem Prozeß eingenommen war, und in den anderen lagen bei totaler Verkäsung der Marksubstanz auch verkäste Massen zwischen Inseln normaler Rindensubstanz. Wie konnte bei diesem Befunde die Rede von normaler Rindensubstanz sein? Schon bei der totalen Verkäsung der Marksubstanz halte ich es in Anbetracht der Kleinheit des Organs und der Art des Prozesses für gewagt, die Rindensubstanz für normal zu erklären und um so mehr bei Übergreifen des Prozesses auf eine Schicht der letzteren oder bei dem Auftreten von Verkäsungen mitten in derselben. — WIESEL betrachtet vielleicht deswegen die Rindensubstanz für normal und wucherungsfähig, weil er bei manchen seiner Fälle bei der mikroskopischen Untersuchung accessorische Nebennieren in der Nebennierenkapsel gefunden hatte. — Es ist nach allen diesen Befunden, nach meiner Ansicht, die Behauptung WIESEL's durchaus nicht berechtigt, daß es sich bei seinen Fällen um isolierte Erkrankung der Marksubstanz handelte bei mehr oder weniger erhaltener Rindensubstanz, und noch weniger die daraus gezogene Schlußfolgerung, daß die Erkrankung der Marksubstanz die Ursache des ADDISON'schen Symptomenkomplexes bilde. — Die Befunde sprechen zum Teil eher für meine Auffassung, daß die Erkrankung der Rindensubstanz die eigentliche Ursache der ADDISON'schen Krankheit bildet. Sollte die Erkrankung der Marksubstanz die Ursache der ADDISON'schen Krankheit sein, so hätte der Tod wohl schon längst mit der Zerstörung derselben erfolgen müssen.

Auch die oben angeführten Fälle von HANSEMANN, BAUCKE, ROLOFF, mein Fall I u. a. sprechen direkt gegen die Annahme WIESEL's.

Daß die Erkrankung der Marksubstanz allein ohne wesentliche Be-

deutung zu sein scheint, beweist der folgende Fall, welcher in dem hiesigen Pathologischen Institut zur Sektion kam.

Ältere Hämorrhagie der Marksubstanz der Nebennieren.

Fall III. 5 monatliches Mädchen, welches wegen eines Hautausschlages am 30. IX. 02 in die Hautklinik aufgenommen war, wurde dort bis zum 22. X. 02 behandelt und dann nach der Inneren Klinik wegen Magen-Darmkatarrhs verlegt mit dem folgenden Status: Schlecht entwickeltes Kind; die Haut weist multiple Furunkel auf, ebenso bestand Eczema capitis. Die Brustorgane sind ganz normal; der Bauch aufgetrieben, es besteht hochgradiger Darmkatarrh. — Während des Krankheitsverlaufes hielt sich die Körpertemperatur zwischen 37°—38,6°. Die diarrhöischen Stühle hielten fast ununterbrochen an, und das Kind starb am 30. XI. 1902 unter beständiger Gewichtsabnahme und Abmagerung. — Klinische Diagnose: Paedatrophie, Darmkatarrh.

Sektion (2. XII. 1902, Dr. Risel).

Kleine weibliche, äußerst magere kindliche Leiche von grauweißlicher Hautfarbe. (Körperlänge 54 cm.)

Thymus auffallend klein. Das Herz ohne besonderen Befund. — Beide Lungen blaß, lufthaltig, nur am hinteren Umfang einzelne umschriebene luftleere blaurote Partieen. Nirgends sind pneumonische oder tuberkulöse Herde vorhanden. — Die bronchialen Lymphdrüsen sind ebenfalls frei von Tuberkeln. — Halsorgane und Schilddrüse ohne Besonderheiten.

Die Darmschlingen sind ziemlich stark ausgedehnt, hauptsächlich durch Gas. — Die Milz ist sehr klein, blaß, schlaff und zäh. — Im Magen ist wenig schleimiger Inhalt vorhanden, die Schleimhaut ohne Veränderungen. — Im Darm ist dünner gelbbreiiger Inhalt enthalten, die Darmschleimhaut ohne deutliche Veränderungen. — Die Mesenterial- und Retroperitoneallymphdrüsen sind frei von tuberkulösen Herden. Leber und Gallenwege sind ohne Besonderheiten.

Die beiden Nebennieren sind ziemlich klein, derb anzufühlen. Beim Einschneiden findet sich beiderseits inmitten der Nebennierensubstanz ein ca. $1\frac{1}{2}$ cm langer, $\frac{1}{2}$ cm dicker Herd, der von einer gelbweißlichen bis gelbbräunlichen bröckeligen, stellenweise wie käsig erscheinenden Massen gebildet wird, die sich ziemlich leicht in toto von der Nebennierenrinde ablöst. — Beide Nebennierenvenen sind frei von irgend welchen thrombotischen Massen.

Beide Nieren sind ohne Besonderheiten. Ebenso die Vena cava inferior.

Die Harnblase, Genitalien, großen Blutgefäße und Lymphdrüsen sind ohne Besonderheiten.

Anatomische Diagnose: Paedatrophie, Haemorrhagia veterior glandulae suprarenalis utriusque. Catarrhus intestinalis.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die Präparate nach gewöhnlicher Weise fixiert und nachgehärtet, dann entkalkt, in Celloidin eingebettet und die angefertigten Schnitte teils mit Hämatoxylin-Eosin, teils nach van Gieson gefärbt. Es zeigte sich dabei:

Von den zwei Nebennierensubstanzen ist nur die Rindensubstanz gut erhalten, während die Marksubstanz ganz zerstört ist, und an deren Stelle sieht man eine gleichmäßige mit Eosin rötlich gefärbte Masse, welche absolut keine Kernfärbung zeigt, nur hier und da sind

andeutungsweise Umrisse von größeren Zellen und Bröckeln von roten Blutkörperchen zu sehen. An der Grenze zwischen der Mark- und Rindensubstanz sieht man sehr breite Bindegewebsbündel mit nicht zahlreichen länglichen Kernen, in welchen auch spärliche rundliche ein- und mehrkernige Zellen von größerer und kleinerer Gestalt vorhanden sind. Diese Bindegewebsbündel legen sich parallel aneinander und bilden zusammen eine ziemlich breite Lage, welche fast wie eine Kapsel die erwähnte Masse umschließt. Von dieser Bindegewebslage gehen verschiedentlich Ausläufer oder Streifen von Bindegewebsfibrillen in die zerstörte Marksubstanz, welche an einer Stelle sogar eine ziemliche große Fläche einnehmen und so dieselbe substituieren. Alle diese Bindegewebslamellen sind reichlich mit weiten, zartwandigen Blutkapillaren durchsetzt. — An manchen Stellen auch, gewöhnlich nicht weit von der Peripherie, sieht man in der zerstörten Marksubstanz spärlich zerstreute, langgezogene, zum Teil auch rundlichere, ein- oder mehrkernige Zellen von verschiedener Größe, mit sehr gut gefärbten Kernen auftreten, welche manchmal untereinander und mit Bindegewebsfibrillen zusammenhängen und an anderen Stellen ganz isoliert daliegen. — Nach der Rindensubstanz zu sind sehr reichliche Kalkeinlagerungen in dieser Bindegewebslage abgelagert, welche rosettenartig sich nach der Rindensubstanz vorschieben, und zwar nirgends die Grenze der letzteren überschreiten. — Man sieht auch sehr reichliches körniges Blutpigment in dem Bindegewebe abgelagert, welches zum Teil frei liegt, zum Teil von Zellen eingeschlossen ist und sehr spärlich auch in der Marksubstanz zerstreut zu finden ist.

Die Rindensubstanz ist sehr gut erhalten, zeigt die regelmäßige Anordnung und Form ihrer Zellen, deren Kerne sehr schön gefärbt sind. Im Protoplasma der Zellen sieht man zahlreiche kleine Vakuolen, welche wahrscheinlich extrahiertem Fett entsprechen. Sehr selten ist im Protoplasma mancher Zellen der intermediären Schicht etwas Kalk in feinen Pünktchen abgelagert.

Die Kapillaren sind ziemlich bluthaltig, ziehen radiär, parallel den Zellensäulen nach der Marksubstanz zu, indem sie an der Grenze ein reichhaltiges Netzwerk bilden, wo auch ziemlich große Gefäße sich finden. Ihre Wandungen sind durchweg sehr zart. — Die Nebennierenkapsel ist zart, und in derselben liegende Gefäße zeigen durchaus normale Wandungen. Auch die Gefäße am Hilus sind durchweg von normaler Wandung, das Lumen frei, höchstens etwas Blut enthaltend.

An dem einen Ende der Schnitte sieht man auch durchschnittene Ganglienkomplexe vom Plexus coeliacus, welche von wenig Bindegewebe umschlossen sind. Die Ganglienzellen derselben sind durchweg normal, indem sie alle sehr gut die Kapsel ausfüllen, ihr Protoplasma fast gar kein Pigment enthält und ihre Kerne sehr gut gefärbt sind. Ebenso ist an den Nervenfasern nichts Besonderes zu bemerken.

Es handelte sich also in diesem Falle um eine ausgedehnte ältere Blutung in der Marksubstanz der Nebennieren, welche schon zum Teil durch Bindegewebe organisiert und zum Teil verkalkt war — ein Zeichen, daß ziemlich lange Zeit seit dem Eintritt der Blutung verstrichen sein muß. Es ist als sicher anzunehmen, daß die Blutung seit der Geburt datiert. Die Marksubstanz war vollständig zerstört, während die Rindensubstanz mehr oder weniger intakt war. Das Kind ist an Paedatrophie infolge

Magendarmkatarrh gestorben, anscheinend unabhängig von der Erkrankung der Nebennieren.

Von einem ganz ähnlichen Falle berichtet SIMMONDS. Es handelte sich hier um ein vier Monate altes Kind, welches an Pneumonie gestorben war und bei welchem auch durch eine ausgedehnte ältere Blutung in der linken Nebenniere die Marksubstanz vollständig zerstört, in eine amorphe mit Blutpigment durchsetzte Masse umgewandelt war, während die Rindensubstanz etwas verschmälert gegen die Marksubstanz von einer intensiv rostfarbenen scharfen Linie umgrenzt war und ganz normale Zellen zeigte.[1])

Diese Fälle zeigen, daß die Marksubstanz vollständig zerstört sein kann, ohne daß der Symptomenkomplex der Morbus Addisonii entsteht. Freilich muß dabei berücksichtigt werden, daß diese Erkrankung bei kleinen Kindern überhaupt nicht vorzukommen scheint, und man kann nicht wissen, was sich bei längerer Lebensdauer daraus entwickelt haben würde.

Vikariierende Hypertrophie der Nebennieren.

Weiter oben hatte ich die Frage berührt, warum bei der einseitigen Erkrankung der Nebennieren die Ausbildung der ADDISON'schen Krankheit meistenfalls ausbleibt. Ich suchte dies dadurch zu erklären, daß nach Ausfall der einen Nebenniere die andere vikariierend die Funktion der ersteren mit übernimmt, wodurch es schließlich zu einer vikariierenden Hypertrophie kommen kann. — Im folgenden möchte ich kurz darauf eingehen, inwieweit sich diese Hypertrophie ausbilden kann, und weiter sehen, ob die beiden Nebennierensubstanzen wirklich sich dabei gleichmäßig beteiligen, wie es NEUSSER (30) angenommen hatte, oder ob die eine mehr als die andere hypertrophiert oder allein sich beteiligt.

Daß bei den Tieren eine vikariierende Hypertrophie sich ausbilden kann, haben auf experimentell-physiologischem Wege STILLING und später SIMMONDS bewiesen.

STILLING schaltete bei Kaninchen die eine Nebenniere entweder durch vollständiges Entfernen oder Unterbindung der zugehörigen Blutgefäße aus und zwar stets die linke Nebenniere, die rechte läßt sich wegen ihrer Lagerung zu der Vena cava inferior, sehr schwer vollständig entfernen, da sich Zellhaufen von derselben sogar in die Adventitia des Gefäßes einsenken, von welchen aus sehr schnell eine Regeneration des Organs bedingt wird. STILLING fand dabei, daß bei jungen Tieren

---

[1]) Die angebliche angeborene Aplasie der Marksubstanz, die LEBERT (nach ERNI) beobachtete, dürfte auf ungenauer Untersuchung beruhen.

sich stets sehr schnell eine Hypertrophie der zurückgebliebenen Nebenniere ausbildete, während dieselbe bei älteren Tieren ausblieb. Er verglich dabei die Größen- resp. Gewichtszunahme der hypertrophischen Nebenniere entweder mit der Nebenniere eines gleichaltrigen Kontrolltieres oder mit dem Durchschnittsgewicht pro 1000 g Körpergewicht. — Leider finden wir bei ihm keine genauen Angaben über das mikroskopische Verhalten der einzelnen Substanzen bei der Hypertrophie.

Simmonds prüfte die Versuche von Stilling an Meerschweinchen und Kaninchen nach, wobei er zu demselben Resultat wie Stilling kam, nämlich, daß sich bei jungen Tieren sehr schnell, schon nach 10 Tagen, eine starke Hypertrophie der zurückgebliebenen Nebenniere von 20—160 % des ursprünglichen Gewichtes entwickelte, während sie bei älteren Tieren vollständig ausblieb. — Simmonds gibt uns auch ein genaues Bild über das mikroskopische Verhalten der einzelnen Substanzen bei der Hypertrophie, welches hauptsächlich im folgenden bestand: „Alle Schichten waren verbreitert, vorwiegend war aber von der Zunahme betroffen die mittlere Schicht der Rinde, die Zona fasciculata, während das Mark und die übrigen Rindenschichten eine geringere Verbreiterung zeigten. Die Zellen boten keine pathologische Veränderung. In manchen Fällen war es möglich, eine Vergrößerung der Rindenzellen festzustellen, meist war sie indes nicht sicher zu erkennen; dagegen gelang es öfters deutliche Kernteilungsfiguren nachzuweisen, was darauf hindeutet, daß die Vergrößerung des Organs auf einer Vermehrung der zelligen Elemente speziell in der mittleren Rindenschicht beruhte“. — Er fand ferner in vielen Fällen bei Menschen, die an verschiedenen Erkrankungen gestorben waren, gelegentlich, daß die eine Nebenniere vollständig zerstört, geschrumpft war, während die andere stark hypertrophiert war. (Eine ähnliche Beobachtung war schon früher von Marchand beschrieben worden.) — Auf Grund dieser Beobachtungen und gestützt auf die Versuchsergebnisse bei den Tieren, zieht er den Schluß, „daß auch beim Menschen die Nebennieren zu den paarigen Organen gehören, welche vikariierend für einander eintreten und daher gelegentlich eine kompensatorische Hypertrophie erfahren können“.

Allerdings muß man zugeben, wie es Marchand sehr richtig erkannte, daß einfach aus der Größenzunahme nicht immer auf eine Hypertrophie zu schließen ist, da die Grenzen des normalen Gewichtes der Nebennieren sehr weit schwankend sind (von 3—10 g), und daß die gefundenen Größen bei dem betreffenden Individuum sich sehr gut in den Grenzen des Normalen bewegen könnten. — Auf der anderen Seite aber spricht das pathologische Verhalten der Nebennieren bei den verschiedenen Erkrankungen speziell zu der Addison'schen Krankheit direkt dafür, daß eine vikariierende Hypertrophie sich ausbilden kann. — Wie

oben genau ausgeführt war, bildet sich fast stets die ADDISON'sche Krankheit aus, wo die beiden Nebennieren zerstört sind, und bleibt sie meistenfalls aus, wo die eine Nebenniere intakt ist. — Man könnte aber hier einwenden, daß die eine Nebenniere vielleicht ohne zu hypertrophieren für den Organismus vollständig ausreicht. Gegen diese Annahme scheinen wieder die Fälle von Morbus Addisonii bei einseitiger Erkrankung der Nebennniere zu sprechen. Wir sehen in der Tat, daß in solchen Fällen von Morbus Addissonii mit einseitig erhaltener Nebenniere, diese größer als normal war.

Hier will ich jetzt kurz einen im hiesigen Institut zur Beobachtung gekommenen Fall anführen.

Fall IV. Frau W., 69 Jahre alt. Schrumpfung der rechten Nebenniere durch Tuberkulose, vikariierende Hypertrophie der linken.

Die Krankengeschichte bietet nichts, was auf ADDISON'sche Krankheit hindeutete. Die klinische Diagnose lautete: Emphysema pulmonum; Bronchitis; Tuberculosis pulmonum? Debilitas cordis; Arteriosclerosis.

Die Sektion (26. Januar 1903, Dr. LÖHLEIN) ergab folgenden Befund:

Kleine, schwächlich gebaute weibliche Leiche in schlechtem Ernährungszustande: Haut blaß. In der Kreuzbeingegend eine etwa markstückgroße, von Epidermis entblößte, mit Schorf bedeckte Stelle.

In beiden Pleurahöhlen ist ca. 600 ccm klare gelbe Flüssigkeit vorhanden. Die linke Lunge ist in den oberen Partieen ziemlich fest mit der Brustwand verwachsen. Die unteren Ränder sind frei. Die rechte Lunge verhält sich ebenso.

Beide Perikardialblätter sind in geringer Ausdehnung durch zarte Membranen miteinander verwachsen. — Das Herz ist der Körpergröße entsprechend, ohne besonderen Befund, nur der rechte Ventrikel etwas dick.

Beide Lungen sind ziemlich umfangreich: die vorderen Ränder gebläht. Das Parenchym ist auf dem Durchschnitt stark schwärzlich pigmentiert. In beiden Oberlappen sind eine große Zahl derber, stark schwarz pigmentierter Knötchen und zahlreiche narbige Einziehungen der Pleura pulmonum vorhanden. — Die Bronchien enthalten etwas zähen Schleim; ihre Schleimhaut ist gerötet.

Die Zunge und die Lippen sind sehr blaß, frei von Pigmentflecken; völliger Mangel der Zähne.

Die Schilddrüse ist ohne Besonderheiten.

Die Verdauungsorgane sind ohne besonderen Befund.

Die linke Nebenniere ist auffallend dick. Die Länge ist etwa 45 mm. Die Breite auf dem transversalen Durchschnitte ist etwa 25 mm, größte Dicke 10 mm. Die Dicke der Rinde ist ungefähr 3 mm. Die Verdickung der linken Nebenniere betrifft hauptsächlich die Rindensubstanz, die auf dem Durchschnitte eine fleckige, teils bräunliche, teils gelbliche Färbung besitzt. Die Marksubstanz ist blaßgrau. Die Konsistenz ist die gewöhnliche.

Die rechte Nebenniere ist auffallend dünn. Die Länge ist etwa 45 mm, die Breite 30 mm, die Dicke ist sehr gering. — An dem vorderen Pol findet sich ein fast ganz abgeschnürter kleiner Fortsatz von Größe und

Form einer Linse. Auf dem Durchschnitte ist die rechte Nebenniere von derber homogener Beschaffenheit, blaßrötlichgrau, ohne erkennbare Abgrenzung von Mark und Rinde. Die Nebennierenvene bereits abgetrennt, sehr klein und undeutlich. Das Gewicht der freipräparierten rechten Nebenniere ist 1,5 g, das der linken Nebenniere 6,1 g.

Nieren: Die linke Niere zeigt mäßige Granularatrophie. Auf dem Durchschnitte zeigt sich die Rinde unregelmäßig verschmälert, zum Teil in hohem Maße.

Die peripherischen Arterien sind sehr starr und dickwandig.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stückchen von der rechten und der linken Nebenniere in 10 % Müller-Formol-Flüssigkeit fixiert, mit steigendem Alkohol nachgehärtet und in Celloidin eingebettet. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson. — Die Schnitte wurden in transversaler Richtung, fast durch die Mitte der Nebennieren gelegt.

Linke Nebenniere. Der Schnitt zeigt, daß die ganze Nebenniere stark verdickt ist. — Die Kapsel ist fast von normaler Dicke, bestehend aus parallel zur Oberfläche verlaufenden Bindegewebsfibrillen mit spärlichen langgestreckten Kernen.

Die Rindensubstanz ist stark verbreitert und zeigt die normalen Schichtungen ihrer Zellen. Die Zellen selbst sind von ganz normaler Struktur, das Protoplasma vieler Zellen enthält zahlreiche kleine Vakuolen an Stelle des extrahierten Fettes, während andere gar keine Vakuolen enthalten und das Protoplasma fein granuliert aussieht. Die Kerne zeigen durchaus gute Färbung und normalen Chromatingehalt mit deutlichen Kernkörperchen. — Man sieht sehr große Züge von Rindensubstanzzellen einerseits zwischen den Bindegewebslamellen der Kapsel hineinziehen, indem sie an manchen Stellen sogar zu ziemlich großen, scharf umgrenzten Knötchen anwachsen, deren Zellen ebenso wie die der übrigen Rindensubstanz von normaler Struktur sind und von zahlreichen Blutkapillaren durchzogen werden. Man sieht andrerseits solche Inseln von Rindensubstanzzellen mitten in der Marksubstanz auftauchen und ziemliche Größe erreichen, indem sie sich zum Teil säulenförmig anordnen und die Marksubstanz ganz verdrängen. So sieht man z. B. manche große Zentralgefäße zum größten Teil anstatt von Marksubstanz — von Rindensubstanz umgeben. An manchen Stellen dringen solche Rindensubstanzzellen sogar zwischen die Adventitiallamellen der großen Gefäße, wo sie zu kleinen Knötchen anwachsen, indem sie die eigentliche Wand des Gefäßes verdünnen. Das war allerdings nur an einer oder zwei Stellen zu sehen.

Die Marksubstanz ist gut erhalten, aber gar nicht vermehrt, eher vermindert und vielfach unterbrochen von den beschriebenen Rindensubstanzinseln. Die Zellen zeigen ganz normale Struktur ohne Besonderes. An einigen wenigen Stellen in der Marksubstanz sind spärliche Anhäufungen von kleinen rundlichen Zellen meistens vom Typus der Lymphocyten sichtbar, welche Anhäufungen aber keine ansehnliche Ausdehnung erreichen.

Die Gefäße sind von durchaus normalen Wandungen, ihre Lumina frei, zum Teil enthalten sie etwas Blut.

Die rechte Nebenniere bietet ein ganz anderes Bild. Der ganze Querschnitt ist in einen dünnen langen Streifen verwandelt, welcher von einer ziemlich dicken Bindegewebskapsel umgeben ist, deren Fibrillen meistens parallel zur Oberfläche verlaufen. — Die ganze mittlere Partie ist von zahlreichen kleinen und größeren Knötchen eingenommen, welche zum Teil

isoliert liegen, zum Teil zusammen konfluieren und von ziemlich breiter Zone von Granulationsgewebe umgeben sind. In ihrem Zentrum zeigen sie mehr oder weniger fortgeschrittene Verkäsung und viele Riesenzellen mit zahlreichen randständigen Kernen. — Zwischen den einzelnen Tuberkeln sind Inseln von erhaltenen Rindensubstanzzellen zu sehen, welche nur an wenigen Stellen noch etwas zahlreicher sind und säulenförmige Anordnung zeigen, zum größten Teil aber nur aus einzelnen, inniger zusammenhängenden Zellen bestehen. — Das Protoplasma vieler dieser Zellen enthält zahlreiche kleine Vakuolen, während es an anderen Stellen von homogener Beschaffenheit ist. — Die Kerne dieser Zellen sind zum Teil gut, zum Teil schwach gefärbt und manche sind in einzelnen Körnchen aufgelöst, welche in dem Protoplasma der Zellen zerstreut liegen.

An dem einen Ende ist eine kleine Insel von Marksubstanz zu sehen, in deren Zentrum einige kleine Blutgefäße vorhanden sind, durchaus schwach gefärbt. Das Protoplasma ist vielfach zerklüftet, enthält zahlreiche kleine Vakuolen.

An den beiden Enden des Präparates sieht man, daß das Parenchym vollständig zerstört und von einer breiten Lage Bindegewebe ersetzt ist, in dessen Spalten lange Züge von gewucherten Rindensubstanzzellen auftauchen. An einer Stelle hat sich sogar ein Knötchen von Rindensubstanz gebildet, dessen Zellen ganz normale Struktur aufweisen und von zahlreichen Blutkapillaren mit zarten Wandungen durchzogen werden.

Die Gefäße zeigen meistenteils hyaline Verdickung ihrer Wandungen, so daß bei manchen das Lumen ganz verschlossen ist. Es sind aber auch Gefäße von normaler Wandstruktur zu sehen, allerdings sehr spärlich. In der Nähe von manchen Gefäßen sind zahlreiche Rundzellenanhäufungen sichtbar.

Es handelt sich also in diesem Falle um eine vollständige Zerstörung der rechten Nebenniere durch einen tuberkulösen Prozeß, indem noch an den wenigen ganz atrophischen Stellen wieder spärliche Wucherung von Rindensubstanz auftritt; die linke Nebenniere dagegen zeigt eine starke Hypertrophie und zwar hauptsächlich der Rindensubstanz, während die Marksubstanz dabei ganz passiv bleibt, oder sogar von der Rindensubstanz verdrängt wird.

Wir sehen also an diesem Falle auf das deutlichste, daß auch beim Menschen, wie es Simmonds angenommen hatte, bei Zugrundegehen der einen Nebenniere sich vikariierende Hypertrophie der anderen ausbilden kann und zwar wurde dieselbe, ähnlich wie bei der experimentell erzielten Hypertrophie bei den Tieren, fast allein von der Rindensubstanz gebildet und nicht, wie es Neusser angenommen hatte, aus den beiden Substanzen gleichmäßig.

Wenn wir diesen Befund in Betracht ziehen, sowie den Umstand, daß überall dort, wo die vikariierende Hypertrophie ausgebildet war, die Entwicklung der Addison'schen Krankheit verhindert wurde, so resultiert der Schluß, daß es die Erkrankung der Rindensubstanz allein ist, welche in direktem kausalem Zusammenhange mit der Addison'schen Krankheit steht, und

daß ihre Zerstörung die genannte Krankheit nach sich zieht.

Zum Schluß möchte ich noch einen typischen Fall von Morbus Addisonii anreihen, welcher in dem hiesigen Pathologischen Institut zur Sektion kam.[1])

Fall V. Morbus Addisonii bei tuberkulöser Verkäsung beider Nebennieren.

Krankengeschichte (Herr Dr. STADLER). K. Otto, aus Leipzig, 14 Jahre alt, hat angeblich um Weihnachten eine Lungenentzündung durchgemacht mit nachfolgender Bronchitis, von der er sich schlecht erholte. Er kam deswegen in ein Genesungsheim, von wo er wegen einer plötzlich aufgetretenen Lähmung im Bereich des linken Peroneus am 2. VII. 1903 ins Krankenhaus gebracht wurde.

Der hier aufgenommene Status lautet: Der Patient ist mittelgroß, grazil gebaut, von mäßigem Ernährungszustande. Muskulatur und Fettpolster sind dürftig. Schleimhautfarbe blaß. Die Hautfarbe ist bräunlich (nicht fleckig).

Halsorgane: Zunge leicht weißlich belegt, geringe Hypertrophie der Tonsillen.

Lungen: Rechts sonorer Schall in normalen Grenzen, über der Spitze etwas scharfes vesikuläres Atmen, Giemen; links leichte Tympanie vorn bis zur II. Rippe, hinten bis zur Mitte der Scapula, in ihrem Bereich sehr rauhes vesikuläres Atmen, bronchiales Exspirium, viel Giemen- und trockenes Rasseln. Die Grenzen sind rechts weniger als links verschieblich.

Puls ziemlich weich, mittelvoll, regelmäßig.

Abdomen flach und weich.

Leber: in der Mamillarlinie bis zu dem Rippenbogen reichend. — Milz nicht vergrößert.

Linker Fuß steht in schlaffer Equinovarusstellung, aktiv völlig unbeweglich, passiv gut, ohne Schmerz beweglich. Das linke Bein kann im Knie aktiv gebeugt und gestreckt werden, die grobe Kraft gegen rechts ist etwas herabgesetzt. Druck auf die Wadenmuskulatur, in der Kniekehle und hinter dem Fibulaköpfchen auf den dort befindlichen Nerven sehr empfindlich, weiter oben nicht. Patellarsehnenreflex fehlt links vollkommen, ist rechts schwer auslösbar. — Die Sensibilität für Schmerz und Berührung ist überall gut erhalten. — Reflexe an den Armen nicht auslösbar. — Hautreflexe: Bauch- und Kremasterreflex normal. — Die grobe Kraft in den Armen ist entsprechend dem allgemeinen Ernährungszustande, desgleichen im rechten Bein.

Patient klagt beim Aufrichten über lebhafte Rückenschmerzen, oberhalb des Kreuzbeines. Keine Druckempfindlichkeit in der Wirbelsäule. Sensorium frei.

An demselben Tage (3. VII. 03) sollen plötzlich Unruhe, Benommenheit, schließlich Delirien aufgetreten sein, dann schneller Tod.

Die Sektion (am 4. VII. 03 vorm., Dr. LOOSER) ergab folgenden Befund:

Dem Alter entsprechend große Leiche in sehr mäßigem Ernährungszustande. Die Farbe der Haut, namentlich die des Gesichtes bräunlich.

---

[1]) Eine kurze Mitteilung über diesen Fall wurde von Prof. MARCHAND in der Sitzung der mediz. Gesellsch. zu Leipzig vom 7. Juli 1903 gemacht (Münch. med. Wochenschr. Nr. 35 p. 1533).

Die bräunliche Färbung ist am stärksten und regelmäßigsten an der Stirn bis zur Haargrenze, nimmt im Gesicht ab, ist sodann wieder stärker an der Haut des Nackens, schwächer an Rücken und Brust, an den Extremitäten, an Handrücken und Fingern etwas stärker. Die Intensität der Färbung an den ersten Teilen ist nicht stärker als bei einigermaßen starker Sonnenverbrennung, am Penis und Scrotum nicht erheblich stärker. Am Rücken dunkle Totenflecke. Totenstarre an allen Extremitäten. Am roten Lippensaum der Unter- und Oberlippe zahlreiche braune Fleckchen.

Das Schädeldach ist sehr dünn, durchschnittlich nur 2—3 mm dick, symmetrisch. Die Impressiones digitatae sind überall, besonders an den Stirnbeinen stark ausgebildet, die PACCHIONI'schen Gruben sind ziemlich tief. Innenfläche im übrigen glatt, frei von Rauhigkeiten. Dura glatt und spiegelnd. Pia mater blutreich, durchsichtig, ohne Besonderheiten; ihre Gefäße überall stark gefüllt, namentlich auch die kleineren an der Oberfläche der Gyri.

Das Gehirn ist auffallend umfangreich und schwer (1670 g). Es ist ziemlich weich und erscheint wie gequollen. Die Gyri sind breit, die Sulci wenig tief, etwas verstrichen. Die Hirnventrikel sind nicht erweitert. Die Gehirnsubstanz ist blutreich, graue Substanz graurötlich, auch die weiße Substanz mit zahlreichen Blutpunkten durchsetzt, im übrigen ist sie weich und feucht und läßt sonst keine Veränderungen erkennen.

Das Rückenmark zeigt in seinen weichen Häuten keine Veränderungen. Die Substanz ist auf Durchschnitten weich, quillt über die Schnittfläche, zeigt aber sonst keine erkennbare Veränderung (graue Substanz rötlich; in den Hintersträngen keine Fettkörnchenzellen).

Zwerchfellstand beiderseits im V. Interkostalraum.

Der Herzbeutel liegt in großer Ausdehnung vor. Die Thymusdrüse ist groß, ca. 12 cm lang, 9 cm breit, bis über $1^1/_2$ cm dick, von hellgraurötlicher Farbe, weich (auf dem Durchschnitt zahlreiche Körnchen). — Die rechte Lunge ist in ganzer Ausdehnung mit der Brustwand locker und leicht trennbar verwachsen, die linke ist frei. In der Pleurahöhle keine Flüssigkeit.

Das Herz ist klein, an der Oberfläche sehr fettarm. Die Herzmuskulatur von auffallend dunkler rotbrauner Farbe (mikroskopisch am Zupfpräparat sind die Herzmuskelfasern etwas körnig, aber ohne Pigment). Wanddicke des rechten Ventrikels gering. Klappen und Endokard sind glatt und spiegelnd ohne Besonderheiten.

Die linke Lunge ist ziemlich blutreich, überall lufthaltig, nirgends Verdichtungen in den Spitzen oder andere fibröse oder käsige Herde. Die rechte Lunge ist ebenfalls blutreich, lufthaltig und zeigt nur im Unterlappen einige kleine (2—3) unscharf umschriebene bis erbsengroße Infiltrate von grauroter Farbe, die etwas über die Schnittfläche hervorragen, leicht granuliert sind. Die Bronchialschleimhaut ist gerötet. Die kleinen Bronchialäste in den Unterlappen zeigen eine gerötete Wand (Imbibition) und enthalten etwas trübes, aber nirgends eiterähnliches Sekret. Das Lungenparenchym ist ganz frei von Ödem.

Die Tonsillen sind etwas vergrößert, aber blaß. In zwei erweiterten Krypten der linken Tonsille finden sich feste gelbe Pfröpfe. Auf dem Durchschnitt sind die Tonsillen weich, man erkennt deutlich etwas vergrößerte blaßgraue Follikel, jedoch nirgends graue oder käsige Knötchen.

Die Schilddrüse ist ohne Besonderheit.

In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Die Lage der Organe ist regelmäßig.

Milz nicht vergrößert, 11:7:3 cm. Die Follikel sind etwas geschwollen, deutlich, die Konsistenz normal.

Im Magen nur wenig flüssiger Inhalt. Die Magenschleimhaut ist glatt mit wenig Schleim bedeckt und nicht verändert.

Pankreas ohne Besonderheit, ebenso der Darm.

Leber ziemlich klein, blutreich, von dunkelrotbrauner Farbe. Die acinöse Zeichnung ist nicht sehr deutlich. Konsistenz nicht vermehrt. (Mikroskopisch an frischen Präparaten: im Zentrum der Läppchen etwas bräunliches Pigment, in anderen Zellen kleine Fettröpfchen, aber nur sehr spärlich.)

Die linke Nebenniere ist in ihrem Dickendurchmesser stark vergrößert, sie mißt 5:2:1,7 cm. Ihre Oberfläche ist glatt und zeigt einige flache Höcker. Die rechte Nebenniere ist von gleichem Aussehen wie die linke, sie mißt 4:2,5:1,5 cm. Auf dem Durchschnitt zeigen sich beide Nebennieren aus homogenen gelben käsigen Massen bestehend. Von normalem Nebennierengewebe ist nichts zu erkennen. In der gelben käsigen Masse sind zahlreiche ziemlich scharf umgrenzte Einlagerungen von mehr weißlicher Farbe und festerer Konsistenz nachweisbar, augenscheinlich mehr oder weniger stark verkalkte Stellen.

Nieren. Die Kapsel beider Nieren löst sich etwas schwer. Am unteren Pol der linken Niere eine kleinere narbige Einziehung. Beide Nieren sind ziemlich blutreich, die Glomeruli sind deutlich als rote Punkte zu erkennen. Sonst keine Veränderung.

Harnblase enthält wenig Urin, sonst ohne Besonderheit.

Hoden und Nebenhoden sind sehr blaß, ohne Veränderung.

Die großen Blutgefäße sind ohne Besonderheit, auch die Ganglien des Sympathicus lassen keine Veränderungen erkennen.

Die Lymphdrüsen des ganzen Körpers sind etwas geschwollen, namentlich die Halslymphdrüsen, die über bohnengroß sind, die mesenterialen und die perigastrischen Lymphdrüsen, die zum Teil bis Mandelgröße angeschwollen sind. Diese sind auf dem Durchschnitte zum Teil rötlich und weiß gefleckt, zum Teil aber grau und weiß gekörnt. Die ca. bohnengroßen etwas schwärzlichen Bronchialdrüsen zeigen auf dem Durchschnitte, wie auch die anderen Lymphdrüsen an vielen Stellen blaßgraue rundliche Knötchen, die hier und da Ähnlichkeit mit frischen Tuberkelknötchen haben, zuweilen auch etwas größere ähnlich beschaffene Infiltrate; die Konsistenz dieser Herde ist weich. Mikroskopisch lassen diese Knötchen überall nur dicht gedrängte lymphoide Elemente, nirgends Riesenzellen oder tuberkulöse Struktur erkennen.

Anatomische Diagnose: Tuberculosis et Degeneratio caseosa totalis glandularum suprarenalium. Pigmentatio fusca cutis et labiorum. Synechia pulmonis dextri. Pneumonia lobularis circumscripta recens lobi inferioris pulmonis sinistri. Atrophia hepatis, cordis. Hyperplasia lienis follicularis, glandularum lymphaticarum. Hyperaemia cerebri.

Schnitte der Nebennieren (nach Härtung mit KAISERLING'scher Flüssigkeit und Alkohol) ließen überall nur gleichmäßige käsige Masse, in welcher zahlreiche Kalkkörnchen eingelagert waren, erkennen, ohne irgend welche Spuren der ursprünglichen Struktur. Nur an der Peripherie, an Stelle der Kapsel, ließ sich eine dünne Lage fibröses Granulationsgewebe erkennen, von welchem nur an wenigen Stellen dünne Züge durch die käsige Masse zogen und die Nebenniere in Läppchen von käsigen Massen abgeteilt hatten.

Es ließen sich nur an einigen Stellen in den käsigen Massen Tuberkelbazillen in Häufchen nachweisen.

Es wurde außerdem noch Lippenschleimhaut nach vorheriger Fixierung in 10 % MÜLLER-Formol-Flüssigkeit mikroskopisch untersucht, wobei sich die Basalzellen der MALPIGHI'schen Schicht durchweg als ziemlich stark pigmenthaltig erwiesen. Das Pigment war von dunkelbrauner Farbe in Form von kleinen Körnchen und diffus über die ganze Zelle verteilt. Ebenso waren in den Papillen des Coriums vielfach verästelte Zellen zu sehen, welche stark mit körnigem schwarzbraunem Pigment beladen waren. — Weder das Pigment in den Zellen der MALPIGHI'schen Schicht, noch das in den Zellen in den Coriumpapillen gab Reaktion auf Eisen. — Über die Herstammung und Bildung dieses Pigmentes ist Genaues von v. KAHLDEN in Virchow's Archiv Bd. 114 mitgeteilt worden, wo auch die Anschauungen von NOTHNAGEL, RIEHL u. A. angeführt worden sind.

Es handelt sich also in diesem Falle um ausgebildete ADDISON'sche Krankheit mit dem einzigen wesentlichen pathologisch-anatomischen Befunde der tuberkulösen Verkäsung beider Nebennieren.

Abgesehen von dieser primären Tuberkulose der Nebennieren ist der Fall noch von Interesse als ein Beispiel der selten vorkommenden Erkrankung im kindlichen Alter. Nach MONTI kommen unter 180 Fällen von ADDISON'scher Krankheit nur 11 auf Kinder bis zu 14 Jahren.

Aus der Beschaffenheit der Nebennieren ist zu entnehmen, daß die Tuberkulose hier bereits seit längerer Zeit, wahrscheinlich seit Jahren sich entwickelt hat. Man könnte versucht sein, in diesem, wie in analogen Fällen auf eine latente kongenitale Tuberkulose (nach v. BAUMGARTEN) zurückzugreifen.

Ferner war die Komplikation mit einer akut auftretenden Peroneuslähmung (Neuritis) von Interesse, für welche die anatomische Untersuchung keine Erklärung gab. Der linke Nervus tibialis und der Nervus peroneus zeigten bei der Untersuchung des Stammes und mehrerer Äste (in frischem Zustande) keine Veränderungen. Auch der plötzliche Tod fand trotz genauer Untersuchung keine befriedigende Erklärung außer der Schwellung und Hyperämie des Gehirns.

Es sei mir an dieser Stelle zum Schluß noch erlaubt, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrat Prof. Dr. F. MARCHAND für die Überlassung des Materials und die Unterstützung bei dieser Arbeit meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1) Abegg, Zur Kenntnis der Addison'schen Krankheit, I.-D., Tübingen 1889.
2) Addison, On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules, London 1855.
3) Alexander, C., Untersuchungen über die Nebennieren, Ziegler's Beitr. Bd. XI 1892.
4) Alezais et Arnaud, Étude sur la tuberculose des capsules surrénales et ses rapports avec la maladie d'Addison, Revue de médec. p. 292 1891.
5) Babes-Kalindero, Un cas de maladie d'Addison avec lésion des centres nerveux, Paris, Felix Alcan 1890.
6) Balfour, Über die Entwicklung und Morphologie der Suprarenalkörper (Nebenniere), Biologisches Centralblatt Bd. I 1881.
7) Biedel und Wiesel, Über die funktionelle Bedeutung der Nebenorgane des Sympathicus (Zuckerkandl) und der chromaffinen Zellgruppen, Pflüger's Archiv für Physiologie Bd. 91 1902.
8) Brown-Séquart, Archives générales 1856.
9) Erni, Die Erkrankungen der Nebennieren ohne Bronzehaut, I.-D., Zürich 1879.
10) Fleiner, Bericht über die Verhandlungen des X. Kongresses für innere Medizin, Centralbl. für allgem. Pathologie und patholog. Anatomie Bd. II p. 877.
11) Fletscher, Assoc. med. Journal 1856.
12) Gottschau, Struktur und embryonale Entwicklung der Nebennieren bei Säugetieren, Archiv für Anatomie und Physiologie, Anatomische Abteilung, Jahrgang 1883.
13) Gratiolet, Comptes rendus 1856.
14) Harley, British and Foreign med. chir. Review 1858.
15) Hutchinson-Allen, Bronzing of the skin, supra-renal capsules healthy, Transact. of the Pathol. Society of London Vol. VIII p. 341.
16) Janosik, Bemerkungen über die Entwicklung der Nebennieren, Archiv für mikroskopische Anatomie Bd. XXII 1883.
17) Jürgens, Berliner klinische Wochenschrift Jahrgang 1884 p. 824, Jahrgang 1888 Nr. 21; Tageblatt der 57. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Magdeburg p. 335 1884.
18) v. Kahlden, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Addison'schen Krankheit, Virchow's Archiv Bd. 114 1888.
—, Über die Addison'sche Krankheit, Ziegler's Beiträge Bd. X 1891.
19) Kent Spender, British med. Journal 1858.
20) Kohn, Chromaffine Zellen; chromaffine Organe; Paraganglien, Prager medizin. Wochenschrift Nr. 27 1902.
—, Die Paraganglien, Archiv für mikroskopische Anatomie Bd. 62 1903.
—, Die Nebenniere der Selachier nebst Beiträgen zur Kenntnis der Morphologie der Wirbeltiernebenniere, Archiv für mikroskopische Anatomie Bd. 53 1898.
21) Kose, Über das Vorkommen chromaffiner Zellen im Sympathicus des Menschen und der Säugetiere, Sitzungsberichte des Deutschen naturwissenschaftlich-medizinischen Vereins für Böhmen „Lotos" Nr. 6 1898.
22) Lebert, Pathologische Anatomie Bd. II 1857.
23) Lewin, G., Über Morbus Addisonii, Charité-Annalen Bd. X u. XVII.
—, Berliner klinische Wochenschrift Nr. 21 1889.
24) Leydig, Anatomie und Histologie d. Chimaera monst., Müller's Archiv 1851.
—. Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Tiere, Frankfurt 1857.
25) Lichtheim, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1887, Vortrag im Königsberger ärztlicher Verein, Centralbl. für allgem. Pathologie und pathol. Anatomie Bd. I p. 20.
26) Lustig, Zur Kenntnis der Funktion des Plexus coeliacus, Ziegler's Beiträge Bd. VII 1890.
27) Marchand, Über eine eigentümliche Erkrankung des Sympathicus, der Nebennieren und der peripherischen Nerven (ohne Bronzehaut), Virchow's Archiv Bd. 81 1880.
—, Über allgemeine multiple Neurofibrome des peripherischen Nervensystems und Sympathicus, Langenbeck's Archiv für klinische Medizin Bd. XXV 1897.
—, Beiträge zur Kenntnis der normalen und pathologischen Anatomie der Glandula carotica und der Nebennieren, Festschrift für R. Virchow I p. 537 1891.

28) Martini, Comptes rendus 1856.
29) Meyer, Beobachtungen und Reflexionen über den Bau und die Verrichtungen des sympathischen Nervensystems, Sitzungsberichte der K. Akad. der Wiss. Wien Bd. 66.
30) Neusser. Die Erkrankungen der Nebennieren, Nothnagel's spezielle Pathologie und Therapie Bd. XVIII Teil III 1897.
31) Nieszkowski, Gazette des Hôpitaux 1867.
32) Nothnagel, Zeitschrift für klin. Medizin I.
33) Orth in Baucke's I.-D., Göttingen 1899.
34) Roloff, Ein Fall von Morbus Addisonii mit Atrophie der Nebennieren, Ziegler's Beiträge IX 1891.
35) Schiff, L'Imparziale 1863.
36) Simmonds, Münchner medizinische Wochenschrift Nr. 7 1903.
—, Über Nebennierenschrumpfung bei Morbus Addisonii, Virchow's Archiv Bd. 172 1903.
—, Über kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren, Virchow's Archiv Bd. 153 1898.
—, Weitere Beobachtungen über kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren, Centralbl. für allgem. Pathologie u. pathologische Anatomie Bd. XIII Nr. 3 1902.
37) Stilling, A propos de quelques expériences nouvelles sur la Maladie d'Addison, Revue de med. p. 108 1890.
—, Über die kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren, Virchow's Archiv Bd. 118 1889.
38) Tizzoni, Über die Wirkung der Exstirpation der Nebennieren auf Kaninchen, Ziegler's Beiträge Bd. VI 1889.
39) Trübiger, Archiv der Heilkunde XV p. 422.
40) Virchow, Pathologie des Sympathicus von Eulenburg und Guttmann Nr. 8 p. 183, Berlin 1873.
41) Wahncau, Zur Kasuistik des Morbus Addisonii und der accessorischen Nebennieren, Jahrbücher der Hamburger Staatskrankenanstalten I. Jahrgang.
42) Wiesel, Zur pathologischen Anatomie der Addison'schen Krankheit, Zeitschrift für Heilkunde Bd. XXIV Heft VII 1903.
—, Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebennieren, Anatomische Hefte 1902.
43) Wolff, Berliner klinische Wochenschrift Nr. 18 1869.
44) Zuckerkandl, Über Nebenorgane des Sympathicus im Retroperitonealraum des Menschen, Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft auf der 15. Versammlung in Bonn 1901.
—, Wiener klinische Wochenschrift 14. Jahrgang Nr. 51 1901.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XIV.

Fig. 1. Teil von r_1 von der Textfigur bei starker Vergrößerung.

Fig. 2. Teil von Marksubstanz des Falles I bei starker Vergrößerung.

Fig. 3. Bild von der Nebenniere des Falles II. p, p_1 Einzelne übriggebliebene Parenchymzellen von der Rindensubstanz.

XVI.

Histologische Untersuchungen über das Ödem der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Von

Dr. med. Kurt Ziegler,

früher Assistent am patholog. Institut der Universität Freiburg i. Br., z. Z. Assistent an der kgl. mediz. Klinik zu Breslau.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Hierzu 8 Figuren im Text.

Das Ödem der Haut und des Unterhautzellgewebes ist sehr selten zum Gegenstand histologischer Untersuchungen gemacht worden. William Young stellte im Jahre 1868 zu diesem Zweck das Lymphgefäßsystem der Haut durch Injektion von Berlinerblau und Argentum nitricum dar und fand mehrfache Lagen eines dichten Netzwerkes, welches im oberen Teil des Coriums von Epithelzellen, in den unteren von diesen und elastischen Fasern begrenzt war. Die die Gewebe durchtränkende Flüssigkeit beim Ödem lag zum größten Teil außerhalb dieser Bahnen in Räumen, die von Bindegewebsbündeln begrenzt und von isolierten Bindegewebszellen mit Fasern durchzogen waren. Jeder Bindegewebszelle entsprach stets eine Faser. In der Flüssigkeit fand er auch freie ovale oder spindelförmige Zellen, die am reichlichsten in der Nähe von Blutgefäßen lagen. Er betrachtete sie als Wander- oder Exsudatzellen. Einige Jahre später beschrieb Renaut eine unter dem Einfluß des Ödems auftretende vakuoläre und körnige Degeneration frei gewordener Bindegewebszellen. Auf Grund späterer Untersuchungen, angestellt an leichteren Graden von Ödem, erklärte er diese Gebilde größtenteils für Kunstprodukte. Nach seiner Ansicht bleiben die Bindegewebszellen vermittelst ihrer Fasern stets miteinander in Konnex. Die Vakuolenbildung sah er auch bei seinen späteren Untersuchungen wieder; ferner sah er im Protoplasma und auch eine Strecke weit in den zelligen Ausläufern

der Bindegewebszellen, doch nur vereinzelt, freie sternförmige und körnig degenerierte Zellen, die er für Fixierungsprodukte erklärte. Die Bindegewebsfasern und die elastischen Fasern hatten keine Veränderungen erlitten. Die Kerne zeigten nirgends charakteristische Teilungsfiguren, nur vereinzelt Anzeichen amitotischer Teilung. Zeichen von Hyperleukocytose der Gefäße, von Diapedese von Blutelementen fehlten.

Die neueren Lehrbücher enthalten nur wenig oder keine Angaben über die Morphologie ödematöser Haut. Ziegler beschreibt Quellungszustände der Bindegewebszellen mit Flüssigkeitsvakuolen, ferner Blasenbildung unter der Epidermis, Birch-Hirschfeld feinkörnige Trübung und fettige Atrophie der Bindegewebszellen. Eingehender ist das Thema von Unna behandelt. U. unterscheidet histologisch die mechanischen und die entzündlichen Ödem. Die mechanischen mit geringem Eiweißgehalt teilt er in akute und chronische oder elastische und plastische. Sie entstehen durch Hindernisse der normalerweise stattfindenden Aufsaugung der Lymphe durch die Blutgefäße. U. rechnet zu ihnen die Urticaria, das akute umschriebene Ödem, die toxischen und nephritischen, die skrophulösen, die neuropathischen, die kollateralen resp. die kachektischen und die paralytischen Ödeme. Bei den akuten Formen kommt es zu Erweiterung der Lymphspalten und Lymphgefäße und zu Verwirrung der Fasern. Die Blutgefäße des subkutanen Gewebes sind stark gefüllt, die des Coriums leer. In der Flüssigkeit findet man wenig Leukocyten, mehr rote Blutkörperchen. Bei längerer Dauer kommt es zur Aufsplitterung der Bündel in feine Fasern, zu Verdünnung und Schwund der elastischen Fasern, ferner zu regressiver Metamorphose des Fettgewebes. Auch die Drüsen sollen Quellungserscheinungen zeigen, das Epithel schrumpft durch Atrophie besonders der Stachelschicht. Ebenso schrumpfen die Haarbälge. Bei dem Gravitationsödem infolge allgemeiner venöser Stauung treten zu den erwähnten Vorgängen hinzu: maximale Füllung aller Venen und Kapillaren, Verdickung der Gefäßwände durch Zellneubildung, Auftreten von großen spindligen Zellen mit viel Spongioplasma und wenig körnigem Plasma, Plasmazellen, besonders in der Nachbarschaft der Gefäße, ev. Abhebung der Epidermis und Blasenbildung. Durch Verdickung der Bindegewebsbündel und durch epitheliale Wucherung geht diese Form allmählich in elephantiastische Hautveränderungen über.

Die entzündlichen Ödeme sind wesentlich durch den hohen Eiweißgehalt ausgezeichnet, dabei wird die Flüssigkeit nicht ausgepreßt, sondern vielmehr durch einen chemischen Stoff herausgezogen. U. unterscheidet seröse, sero-fibrinöse, leukocytäre, fibrino-leukocytäre, hämorrhagische und andere Formen.

Cornil und Ranvier beschrieben Zeichen von Quellung und Trennung der Bindegewebsfasern. Die Zellen, besonders deren Kern, ebenso die protoplasmatischen Granulationen quellen, werden deutlicher,

können auch Fett enthalten. Die Bindegewebsfasern und die elastischen Fasern sind morphologisch nicht verändert, ihre Elastizität bleibt lange erhalten. In der Ödemflüssigkeit liegen Lympho- und Leukocyten und fast konstant rote Blutkörperchen. In älteren Stadien findet man in den granulierten Zellen auch Pigment. Die Blutgefäße sind stark gefüllt, die Zahl der weißen Blutkörperchen ist relativ vermehrt. Die Fettzellen atrophieren, die Fettkugel erhält einen Kranz von Granula, („transformation granulo-graisseusse"), kann in kleinere Kugeln zerfallen und ganz schwinden, die Fettzellen gehen in einfache Bindegewebszellen über.

Charrin kommt (in Bouchards's Handbuch der allgemeinen Pathologie) zu ähnlichen Ergebnissen; er betont auch die Anwesenheit von Leukocyten, die in manchen Fällen frappante Vermehrung der Wanderzellen des Bindegewebes. Nach monate- und jahrelangem Bestehen des Ödems kommt es nach Charrin zu Vermehrung des Binde- und Fettgewebes und dadurch zu Verdichtung der Haut; die Fettzellen sollen zum embryonalen Zustand zurückkehren.

Diese wenigen Angaben zeigen zur Genüge, daß die histologischen Veränderungen der ödematösen Haut keineswegs festgelegt sind. Besonders die Fragen, wie verhalten sich die Bindegewebszellen zu den Fasern, werden sie frei oder bleiben sie im Verbande mit denselben, welche zelligen Elemente des Blutes treten bei den verschiedenen Ödemformen aus den Gefäßen aus, sodann die gar nicht berührte Frage nach dem weiteren Schicksal dieser Zellen, nach dem Verhalten der elastischen Fasern, alle haben keine endgültige Beantwortung erfahren.

Die Literatur über das Ödem der Haut ist zwar sehr reichhaltig, aber das Hauptinteresse fast aller Forscher, die sich damit beschäftigten, galt der Ergründung der Ursache und der Entstehungsweise des Ödems. Ausgedehnte experimentelle Arbeiten, viel Scharfsinn und Fleiß sind diesen Fragen gewidmet worden. Ich erinnere nur an die Namen Cohnheim, Lichtheim, Heidenhain, Senator, Charcot, Lassar, Lazarus, Hamburger, Cohnstein, Magnus. Trotzdem scheint die Frage, ob es sich um pathologische Sekretionsvorgänge oder nur um Filtrationsprozesse oder um Betätigung der Gesetze der Diffusion und Osmose handelt, noch nicht endgültig in einem Sinne entschieden. Das Wahrscheinlichste scheint es, daß beide Vorgänge sich kombinieren. Auf diese Fragen soll jedoch weiter nicht eingegangen werden. Die Aufgabe soll vielmehr das Studium der *histologischen Gewebsveränderungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* bei verschiedenen Formen des Ödemes sein. Besonderes Interesse habe ich dabei dem Auftreten und dem weiteren Schicksal der freien Zellen zugewendet, da diese, auf einen verhältnismäßig großen Raum verteilt, sich leicht verfolgen lassen. Möglicherweise konnte auch ein Schluß auf ihre Rolle und ihr Schicksal bei der Entzündung gezogen werden.

Ich lasse zunächst die Beschreibung der einzelnen untersuchten Fälle folgen. Die Hautstücke wurden ca. 5—12 Stunden nach dem Tode, einzelne bald nach dem Tode, durch Einstichinjektion mit 10 $^0/_0$igem Formalin fixiert, in Alkohol nachgehärtet und in Celloidin eingebettet. Auffällige Unterschiede nach Zellstruktur und Färbbarkeit habe ich nicht bemerkt. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson, mit polychromem Methylenblau und mit Eisenhämatoxylin und Nachfärbung nach van Gieson (Maximow) gefärbt. Letztere Methode färbt die Zellkerne und ihre Einschlüsse, die Zentrosomen (nur in lebend fixierten Zellen), die elastischen Fasern und die Markscheiden der Nervenfasern schön schwarz, die Fasern des Bindegewebes rot, undifferenziertes Protoplasma graugelblich. Sie scheint mir zur Unterscheidung der fixen von den freien Zellelementen ganz unentbehrlich. Das polychrome Methylenblau läßt die Beschaffenheit der Bindegewebszellen deutlich hervortreten und färbt die Granula der Ehrlich'schen Mastzellen metachromatisch violettrot.

Fall I. 54 jährige Frau: Magenkarcinom mit Metastasen; allgemeine Kachexie; braune Atrophie des Herzens. Perikard- und Pleurahydrops.

In der Knöchelgegend und am Unterschenkel bestand seit 14 Tagen ein leichtes Ödem.

Hautstück vom rechten Unterschenkel: Epithel, Papillarkörper und Corium sind frei von Veränderungen. Nur die untersten Coriumbündel sind aufgelockert. Das subkutane Gewebe ist deutlich von Flüssigkeit durchtränkt und ausgedehnt. Die normalerweise vorhandenen stärkeren Bindegewebsbündel sind in feine Fibrillen zersprengt, die übrigen haben sehr unregelmäßigen Verlauf. Die Gefäße enthalten, mit Ausnahme einiger venöser subkutaner Gefäße, nur wenig Blutbestandteile, sind meist kollabiert. Die elastischen Fasern verlaufen subkutan stärker unregelmäßig, sind jedoch normal beschaffen. Die Zahl der Kerne im Gewebe scheint kaum vermehrt. An einigen Stellen der Subcutis liegen ausgetretene rote Blutkörperchen. In einigen kleinen Arterien sieht man starke, nahezu das Lumen obturierende Intimawucherung.

Starke Vergrößerung: In der ödematösen Partie sieht man vereinzelt kleine Vakuolen in der Nähe des Kerns der Bindegewebszellen, dieser ist meist etwas gequollen. Um die Gefäße und Kapillaren der obersten papillären Cutisschicht liegen einige, gegen die Norm vermehrte, kleine Lymphocyten mit intensiv gefärbtem Kern und schmalem Protoplasmahof, vereinzelt solche mit größerer Protoplasmamasse. Im subkutanen Binde- und Fettgewebe liegen wieder in der Umgebung der Gefäße kleine Lymphocyten, daneben solche mit größerem Protoplasmahof, der auch leicht unregelmäßig begrenzt sein kann. Einige Zellen besitzen einen exzentrischen Kern, zentralen helleren Hof und dunkler als sonst gefärbtes peripheres Protoplasma (Unna's Plasmazellen). Sie sind nur vereinzelt und im Gegensatz zu den kleinen Lymphocyten in etwas weiterer Entfernung von den Gefäßen zu finden. An einigen Stellen liegen reichliche rote Blutkörperchen. Längs der Fettgewebes, vereinzelt auch entfernt von ihnen, sieht man rundliche und mehr längliche Mastzellen.

Wucherungserscheinungen von seiten des Bindegewebes oder von Zellelementen der Adventitia der Gefäße sind nirgends zu erblicken, auch nicht von seiten der freien Zellen.

Die Fettzellen weisen in der Peripherie und im Innern der Läppchen Zeichen von Fettschwund auf, man sieht Züge feinfibrillären Bindegewebes mit relativ reichlichen großen bläschenförmigen Kernen, die z. T. auch einen kleinen Fettropfen enthalten können. Am Rand sah ich auch zwei Ketten von Kernen, ähnlich den Muskelkernen, die wohl die Folge von Wucherung einer vom Fett befreiten Zelle darstellen.

Fall II. 65jährige Frau mit rechtsseitigem recidivierendem Mammakarcinom und regionären Lymphdrüsenmetastasen in Bronchial- und Axillardrüsen, in Pleura und Lunge; rechtsseitiger Pleuraerguß. In der rechten Axilla und längs der Gefäße eine Strecke weit am rechten Oberarm große Pakete von karcinomatösem Gewebe. Isoliertes Ödem des rechten Oberarmes, Unterarm frei.

Hautstück vom rechten Oberarm: Das Epithel ist nicht verändert. Die Papillen scheinen lichter und die Coriumbündel etwas gelockert, sie verlaufen z. T. leicht wellig. Ein Teil ist in feine Fibrillen aufgelöst. Die Faserrichtung ist im allgemeinen erhalten. Das Bindegewebe des Unterhautzellgewebes ist sehr stark durch Flüssigkeit ausgedehnt, stellenweise sieht man förmliche Lymphseen. Alle derberen Bindegewebsbündel sind in feinste Fibrillen aufgelöst. Die Fasern verlaufen meist regellos durch die Flüssigkeit. Die Verlaufsrichtung der elastischen Fasern entspricht der der Bindegewebsfasern.

Das Auffallendste ist der Zellreichtum des Gewebes. Um die Gefäße, die Kapillaren des oberen Cutis- und Fettgewebes und die Lymphgefäße liegen dichte Haufen von Zellen. Freie rote Blutkörperchen sind nicht zu sehen.

Die Gefäße sind nirgends stärker gefüllt. In einer Arterie sieht man eine feine krümlige geronnene Masse, eine andere ist durch gewucherte Intima bis auf kleine Lücken fast verschlossen.

Bei starker Vergrößerung sieht man viele Bindegewebsfasern der Subcutis ganz aus dem Zusammenhang gelöst, sie schwimmen frei, andere hängen mit benachbarten noch zusammen, gleichsam ein großmaschiges Netz bildend. Die Bindegewebszellen und Kerne sind gequollen, der längliche Kern mäßig verbreitert, jede Zelle hängt mit einer Faser zusammen. Um den Kern, oft auch fortgesetzt auf die Faser, sieht man kleine und größere Vakuolen. Einzelne elastische Fasern sind auf das Zwei- bis Dreifache verbreitert und entsprechend geringer gefärbt, doch nie in Fibrillen zerfallen.

Die dichten Haufen von Zellen um Gefäße und Kapillaren sind zum größten Teil kleine Lymphocyten, andere haben einen etwas größeren, rundlichen oder mehr ovalen Protoplasmahof. In der Peripherie dieser Herde und weiter entfernt, zwischen den Coriumbündeln, den feinen Fasern des subkutanen Gewebes und im Fettgewebe liegen alle möglichen Formen von Zellen. Die Kerne zeigen meist die Charaktere der kleinen Lymphocyten, manche sind auch oval, gebogen, länglich, doch nicht so groß wie Bindegewebskerne. Sie liegen zentral, oft aber auch exzentrisch. Das Protoplasma besteht aus eigentümlichen krümligen Massen, zwischen welchen auch kleine Vakuolen sichtbar sind. Seine Begrenzung ist rund, oval, unregelmäßig, gestreckt; oft sieht man plumpe, kurze oder längere Ausläufer, die stets plump endigen, nie in eine Faser auslaufen. Manche Zellen zeigen auch einen zentralen hellen

Hof und dunkler gefärbtes peripheres Protoplasma neben dem exzentrisch gelegenen Kern. Sie liegen meist einzeln, zum Teil auch zu zweien zusammen, zeigen deutliche Zeichen von Verschmelzung; oder sie liegen in Reihen zu mehreren hintereinander, auch kleine Haufen kann man sehen, am reichhaltigsten im lockersten Teil des Gewebes und im Fettgewebe. Bei Eisenhämatoxylin-VAN GIESON-Färbung treten sie mit ihren intensiv schwarz gefärbten Kernen und dem mehr graugelblichen Protoplasma deutlich zutage gegenüber den weniger intensiv gefärbten länglichen Bindegewebskernen und den rötlich gefärbten Fasern. In der Nähe des Fettgewebes, das auch Zeichen von Atrophie zeigt, sieht man vereinzelt auch runde freie protoplasmareiche Zellen mit bläschenförmigem fettkernähnlichem Kern.

Mastzellen sind ziemlich reichlich zu sehen, ihre Formen entsprechen an Mannigfaltigkeit denen obiger Zellen, sie unterscheiden sich also nur durch die metachromatisch färbbaren Granula. Im Fettgewebe und in der Nähe der Gefäße sind auffallend viel runde Formen.

Um manche Gefäße in obersten wie tieferen Schichten liegen, bei Längsschnitten die Gefäße flankierend, ziemlich große rundliche Zellen mit leicht gekörntem Protoplasma und ziemlich großem bläschenförmigen Kern, der schwächer gefärbt ist als der der Lymphocyten. Es sind Karcinomzellen, welche die Lymphscheiden der Gefäße z. T. ausfüllen. Leukocyten und rote Blutkörperchen fehlen vollständig.

Ich halte dieses Ödem als das Produkt der Kompression der Gefäße eines Hautbezirkes durch Karcinommassen. Die Hauptrolle scheint mir dabei die Verlegung der Lymphgefäße zu spielen. Stauungserscheinungen von seiten der Gefäße fehlen. Auch sind nirgends rote Blutkörperchen oder Blutpigmente vorhanden. In arteriellen Gefäßen finden sich teils thrombotische Niederschläge, teils Intimawucherungen, welche wohl Störungen der Blutzirkulation verursacht haben.

Fall III. 43jähriger Mann: hochgradige Stenose und Insuffizienz der Aorta und Mitralis als Folge eines akuten Gelenkrheumatismus. Anfangs bestanden nur Pfortaderstauungen (Abfluß von 450 Liter Flüssigkeit während eines Jahres durch 13 Punktionen). In den letzten 2 Monaten schwollen die Beine an, vorübergehend kam es zu kleinen Hauthämorrhagieen.

Bei der Sektion war das Herz 670 g schwer, die Mitralklappen kaum für einen kleinen Finger durchgängig, die Aortenklappen verdickt und verwachsen. Ascites von 20 Liter. Die ganze Haut war ödematös, das Unterhautzellgewebe gallertartig. Zuckergußleber und -milz und Stauungserscheinungen in sämtliche Organe.

Zwei Hautstücke vom linken Unterschenkel zeigen gleiche Verhältnisse. Das Epithel ist nicht verändert. Der Papillarkörper ist aufgelockert, verbreitert, ebenso die Bindegewebszüge längs der Gefäße und Drüsen. Die derben Coriumbündel sind durch Flüssigkeit auseinandergedrängt, in den tieferen Partieen in feine Fibrillen aufgelöst. Das subkutane Bindegewebe stellt ein Gewirr feiner Fasern dar, die nur zum Teil noch die ursprüngliche Verlaufsrichtung erkennen lassen. Manche Fäserchen scheinen in der Flüssigkeit zu schwimmen. Das Fettgewebe ist atrophisch. Das Auffälligste ist die enorme Dilatation und Füllung der Gefäße und Kapillaren in allen Teilen, besonders aber in der obersten Cutisschicht und im Fettgewebe. Auch die adventitiellen Vasa vasorum sind stark dilatiert. In der Umgebung all dieser

Gefäße sieht man reichliche Zellen angesammelt, darunter auch rote Blutkörperchen. Auch im übrigen Gewebe, entfernt von den Gefäßen, fällt der Zellreichtum auf. Entsprechend dem Gefäßreichtum sieht man in der obersten Coriumschicht, zwischen den Drüsenschläuchen und im Fettgewebe am meisten freie Zellen.

An einigen Stellen im Drüsengewebe liegen Haufen von Lymphocyten, scheinbar ohne nähere Beziehung zu Blutgefäßen. Es handelt sich wohl um Lymphgefäßstauung.

Bei starker Vergrößerung erkennt man an den Bindegewebszellen leichte Quellung des Kerns und des Protoplasmas, in letzterem vielfach große und kleine Vakuolen. Die Bindegewebszellen stehen stets in Zusammenhang mit Fasern. An der Peripherie des atrophischen Fettgewebes sieht man sehr schön den Übergang der Fett- in Bindegewebszellen, zunächst noch unter Beibehaltung des großen bläschenförmigen Kerns. Auffallend ist jedoch die große Zahl von Doppelkernen, von Kerngruppen und -reihen zu dreien und mehr, so daß man an eine Kernwucherung denken könnte. Es frägt sich jedoch, ob nicht nur einfaches Zusammenrücken der fettlosen Zellen und Kerne zu diesen Bildern führen kann.

Die freien Zellen um die Gefäße sind zum größten Teil kleine Lymphocyten, daneben sieht man auch rote Blutkörperchen, am reichlichsten in der Subcutis. Nach langem Suchen kann man vereinzelt multinukleäre Leukocyten finden. Daneben liegen Zellen mit größerem Protoplasmahof, kleinem oder etwas größerem leicht unregelmäßigem Kern, auch solche mit zentralem hellem Hof, dunkler gefärbter Peripherie und exzentrisch gelegenem Kern. Zerstreut zwischen den Bindegewebsbündeln, besonders in der Subcutis, sieht man eine Menge vielgestaltiger Zellen mit intensiv gefärbtem kleinem rundem oder mehr ovalem oder auch länglichem Kern und krümligem klumpigem Protoplasma, das auch Vakuolen enthalten kann. Dieses zeigt die bizarrsten Formen, kurze plumpe Fortsätze oder feine plump endigende fadenförmige Ausläufer, dabei mehr rundliche oder langausgestreckte Hauptzellmasse. Das Charakteristikum liegt in der krümligen Protoplasmabeschaffenheit. Im Fettgewebe herrschen die runden großen Lymphocyten vor. In der Peripherie desselben kann man vereinzelt große runde freie Zellen mit großem bläschenförmigem fettkernähnlichem Kern sehen, der auch einseitig eingebogen sein kann.

Die Gefäße sind enorm dilatiert, vollgefüllt mit roten Blutkörperchen. In einzelnen Venenästen sind diese im Zerfall begriffen, eine feinkörnige Masse ist sichtbar und die Zahl der weißen Blutkörperchen ist vermehrt, ein Zeichen, daß es zu venöser Stase und beginnender Thrombose gekommen ist. In der Adventitia der größeren Gefäße liegen um die gefüllten Vasa vasorum ebenfalls ausgetretene freie meist kleine Lymphocyten.

Mastzellen finden sich in den obersten Cutisschichten längs der Gefäße, um die Drüsen und im Fettgewebe, aber auch frei im Gewebe sehr reichlich. Die groben oder feinen Granula sind teils in dicken Klumpen, teils nur vereinzelt an einer Seite zu sehen. Die Zellen sind rund, oft sieht man einen zentralen hellen Hof und peripher dichte Granulahaufen, der Kern liegt zentral oder exzentrisch. Das Protoplasma ist besonders im Fettgewebe und bei den frei in der Ödemflüssigkeit liegenden Mastzellen rund, bei den zwischen den Fasern und adventitiell gelegenen Zellen plump unregelmäßig, mit Fortsätzen versehen, die zu dünnen, jedoch plump endigenden Fäden ausgezogen sein können; kurz die gleiche Mannigfaltigkeit wie bei obigen Zellen.

Auffällig ist, daß die Zellen der Haarpapillen bei Färbung mit poly-

chromem Methylenblau die gleiche metachromatische Färbbarkeit besitzen wie die Mastzellengranula. In den den Haarwurzelzellen am nächsten gelegenen Zellen sieht man sogar kleine staubartige violettrote Körnchen, während die Haarwurzelzellen braunschwarze Körnchen aufweisen. Vielleicht besteht eine Beziehung zwischen beiden, so daß die ersteren Körnchen eine Vorstufe der zweiten sind.

Dieser Fall bildet ein typisches Beispiel eines hochgradigen Stauungsödems.

Fall IV. 62jährige Frau: Mitralstenose, knopflochförmiges Mitralostium, allgemeines Anasarka, Hydrops der Pleuren; Gallenblasenkarcinom mit Metastasen, traumatische Porencephalie.

Das Ödem bestand ca. 4 Wochen.

Hautstücke aus dem rechten Unterschenkel: Makroskopisch besteht sulzige Beschaffenheit, besonders des Unterhautzellgewebes; beim Einschneiden fließt reichlich klare Flüssigkeit ab. Die Epidermis ist stellenweise in Blasen abgehoben. Mikroskopisch sieht man starke Auflockerung und Durchtränkung der papillären Schicht des Coriums. Das Epithel ist stellenweise in Form einer Blase abgehoben, anderenorts stellen feine Fäserchen noch die Verbindung mit dem Corium her. Die derberen Bündel der retikulären Schicht scheinen verbreitert, z. T. in feinste Fibrillen aufgelöst, andere sind stärker geschlängelt. Das subkutane Gewebe mit seinen atrophischen Fettläppchen ist sehr stark mit Flüssigkeit durchtränkt, stellenweise haben sich ganze Lymphseen gebildet, in denen vereinzelte Fäserchen schwimmen. Das Bindegewebe ist stark desorganisiert, doch nicht gleichmäßig. Die derberen Bindegewebszüge sind in feinste Fibrillen aufgesplittert, ein geringer Teil zeigt noch annähernd normale Verlaufsrichtung. Andere Fasern sind ganz aus dem Zusammenhang gerissen. Entsprechende Verlaufsanomalieen zeigen die elastischen Fasern. Auffallend sind im subkutanen Gewebe variköse Venengeflechte, die von ziemlich reichlichem z. T. aufgelockertem derben Bindegewebe umgeben sind. Die Gefäße, vor allem die Kapillaren, auch die Vasa vasorum, sind dilatiert und mit Blut gefüllt. In ihrer Umgebung sieht man reichlich kleine Zellen mit dunklem Kern, in der Peripherie auch größere Zellen. Besonders im Fettgewebe und in seiner Umgebung liegen Haufen ausgetretener roter Blutkörperchen. In allen Gewebsteilen fällt der Kernreichtum auf. An den Nervenbündeln ist nichts Abnormes zu finden, ebensowenig an den drüsigen Organen selbst und den glatten Muskelfasern.

Bei starker Vergrößerung kann man an den Bindegewebszellen wieder leichte Quellung der Kerne, Vakuolenbildung im Protoplasma, auch eine Strecke weit in der Faser, Loslösung von einzelnen Bindegewebszellen aus dem Zusammenhang, doch stets in Verbindung mit einer oder mit einigen Fasern, sehen. Die losgelösten Fasern sind oft stark gewunden, an den Enden aufgerollt.

Die elastischen Fasern, teils normal verlaufend, teils in wirrem Durcheinander, zeigen dreierlei Veränderungen. Die kleinsten Fäserchen, aus dem Zusammenhang gerissen, sind stark zusammengeschnurrt und aufgerollt, z. T. korkzieherartig gewunden. Die größeren sind deutlich gequollen, bis auf das Zwei- und Dreifache verbreitert, daher entsprechend weniger intensiv gefärbt. Zerfall in feine Fibrillen habe ich nicht beobachtet. Andere dicke und mittelstarke Fasern lassen an einer Seite oder in der ganzen Zirkumferenz kolbige Vorquellungen, die z. T. deutlich gestielt sind, erkennen, zugleich ist die Faser an dieser Stelle etwas gequollen. Andere Fasern scheinen quer in einzelne Bruchstücke zerfallen.

Die freien Zellen sind sehr reichlich vertreten. Rote Blutkörperchen finden sich am reichlichsten im Unterhautzellgewebe, in der Umgebung und in den Fettläppchen. Um die Kapillaren im Stratum papillare, in der Umgebung der Drüsen, im Fettgewebe liegen wieder reichlich kleine Lymphocyten, dazwischen solche mit größerem Protoplasmahof, in der Peripherie dieser Herde auch solche mit exzentrisch gelagertem Kern und hellem zentralen Hof, wieder andere mit unregelmäßig gestaltetem krümligem Protoplasma. Diese herrschen zwischen den gelockerten Gewebsmassen vor. Sie zeigen wieder die bizarrsten verschiedenartigsten Formen, pseudopodienartige kurze und ganz lange schmale Ausläufer. Die Kerne können etwas verschieden aussehen, rund, gelappt, länglich sein; das Protoplasma ist stets eigentümlich krümlig, kann kleine Vakuolen enthalten, manche enthalten auch Spuren von gelblichem Pigment. Vereinzelt kann man in dem lockeren subkutanen Gewebe fern von den Gefäßen auch jene ausgeschwemmten kleinen Lymphocyten sehen. Sehr instruktiv ist eine Stelle am Rande eines Fettläppchens, wo starkes fettiges Extravasat besteht, und die derberen angrenzenden Bindegewebsbündel eine Strecke weit in feinste Fibrillen aufgelöst oder stark gelockert sind. Um die Fettkapillaren sieht man meist kleine Lymphocyten (vgl. Fig. 5), daneben einige größere und rote Blutkörperchen; je weiter vom Gefäß weg ins gelockerte Bindegewebe man geht, desto mehr sieht man jene eigenartigen krümligen Zellen mit dem vielgestaltigen Protoplasmaleib und in den periphersten Teilen nur diese. Man muß darin einen direkten Beweis der Umwandlung der kleinen Lymphocyten in jene vielgestaltigen Formen erblicken.

Vielfach sieht man Verschmelzungserscheinungen von zwei, seltener mehr dieser vielgestaltigen Zellen, von einfachem Aneinanderliegen bis zur Verschmelzung der Protoplasmamassen, so daß mehrkernige freie Zellen entstehen. Sie können ferner kleine Gruppen oder Reihen bilden. Bemerkenswert ist ferner, daß sie sich gerne festeren Stützpunkten, besonders den Gefäßen anlegen, hauptsächlich subkutan, wo das starke Ödem freie Beweglichkeit gestattet. Mitosen habe ich nicht gesehen.

Das Fettgewebe zeigt an der Peripherie wie im Innern Fettschwund unter Umwandlung des Fettgewebes in feinfaseriges Bindegewebe. Dabei können die Fettkügelchen des Kerns noch z. T. erhalten bleiben; oft sieht man wie diese vor vollständigem Schwund des Protoplasmafettes an die Peripherie des Kerns rücken und schließlich austreten, scheinbar unter Platzen der Membran, so daß man vielfach auf einer Seite zerrissene, oder wenigstens eingekerbte Kerne sieht. Die freien Zellen sind die gleichen, wie oben beschrieben wurde. Daneben sieht man aber in der Peripherie der Fettzellen oder auch zu kleinen Haufen zusammenliegend große rundliche Zellen mit feinkörnigem Protoplasma, mit kleinen intensiv gefärbten oder auch etwas größeren Kernen, sie sehen wie gemästet aus; ich halte sie für durch Fettaufnahme veränderte Lymphocyten.

Mastzellen findet man in reicher Zahl und in derselben Anordnung und Form wie im vorhergehenden Falle.

Fall V. 50 jähriger Mann: Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule, doppelseitige alte Adhäsivpleuritis, eiterige Bronchitis. Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels. Mäßig starkes Ödem der Füße und Unterschenkel. Tod unter dem Zeichen der Herzinsuffizienz.

Hautstück vom linken Fußrücken: Mitten in den Schnitt fiel noch eine Hautwarze, bestehend aus dichtstehenden Zellnestern. Manche um-

schließen eine Art von Lumen. Sie liegen im Corium, durch einen Bindegewebszug vom Epithel getrennt. Die obersten Zellen sind stellenweise stark pigmentiert. Das Stratum papillare ist etwas gequollen, verbreitert. Die Spalten zwischen den Coriumbündeln der retikulären Schicht sind verbreitert, die Bündel der tieferen Schicht aufgesplittert. In der Subcutis sieht man starke Lockerung und Auffaserung der Bündel, deutliche Desorganisation, stellenweise ein wirres Durcheinander von Fasern. Das Fettgewebe ist stark atrophisch, nur als schmale Züge längs der Gefäße vertreten. Die Nervenbündel sind durch Flüssigkeitsansammlung zwischen Perineurium und Nervenfasern verbreitert. Die Gefäße sind etwas dilatiert, doch nicht stark gefüllt. Die elastischen Fasern bieten nichts Besonderes.

Bei starker Vergrößerung sieht man die bekannten Erscheinungen der Quellung, Vakuolenbildung der Bindegewebszellen und Aufsplitterung der Fasern. Nie liegt eine Bindegewebszelle außer Konnex mit einer Faser. Die freien Zellen sind nur spärlich vertreten, kleine Lymphocyten nahe den Gefäßen, mehr entfernt von diesen größere und solche mit unregelmäßigem krümligem Protoplasma, z. T. mit Fortsätzen. Auch rote Blutkörperchen sieht man in den tieferen Gewebspartieen und im Fettgewebe. Die Mastzellen sind teils rundlich teils unregelmäßig begrenzt, finden sich längs der Gefäße, der Drüsen, im Fettgewebe und im papillaren Gewebe. In dem durch Flüssigkeit ausgedehnten perineuralen Gewebe sieht man vereinzelt einen oder zwei Lymphocyten. Die Nervenbündel selbst scheinen nicht in Mitleidenschaft gezogen. Hervorheben will ich noch, daß die Eisenhämatoxylinfärbung die Markscheiden sehr schön färbt, jedoch so, daß diese in Längsschnitten um den Achsencylinder herum. peripher nur von Strecke zu Strecke gefärbt sind. Es macht den Eindruck wie eine Reihe von aufeinandergestellten Pilzen.

In dem kleinen Tumor mit seinen ziemlich großen Zellen mit bläschenförmigen Kernen sieht man keine Zeichen von Ödem. Irgend ein Zusammenhang des Tumors mit Epithelzellen besteht nirgends.

Hautstück aus dem linken Unterschenkel: Im wesentlichen die gleichen Verhältnisse.

Fall VI. 46 jährige Frau: Hydrops der serösen Höhlen, Anasarka besonders der unteren Extremitäten, als Folge einer Mitralstenose. Mitralis kaum für den kleinen Finger durchgängig. Embolische Narben in beiden Nieren.

Hautstücke vom rechten Fußrücken und vom rechten Unterschenkel: Die mikroskopischen Verhältnisse sind in beiden nahezu die gleichen, können also zusammen betrachtet werden, nur sind die Schnitte von der Unterschenkelhaut relativ etwas zellreicher als die vom Fußrücken.

Sofort fällt die starke Aufhellung und Verbreiterung des Papillarkörpers durch Flüssigkeitsdurchtränkung auf. Ein feines ziemlich weites kernreiches Maschenwerk mit dunkleren Streifen, den dilatierten Kapillaren, verbindet Epithel und Corium. An einzelnen Stellen hat sich das Epithel darüber auch in Form einer kleinen Blase abgehoben.

Die retikuläre Coriumschicht ist gelockert, besonders in den tieferen Schichten und in der Umgebung der Gefäße und Drüsen. In der Haut des Fußrückens sind einzelne inselförmige Bezirke von Bündeln auch in feinste Fäserchen aufgesplittert.

In der Subcutis sieht man starke Volumszunahme durch Flüssigkeitsansammlung, hochgradige Desorganisation; einzelne Fäserchen schwimmen in

Flüssigkeit. Alle Gewebsteile, besonders auch das Fettgewebe, sind sehr kernreich, besonders in der Umgebung der Kapillaren, hier und dort sieht man auch ausgetretene rote Blutkörperchen.

Die Gefäße sind stark gefüllt, die Venen und die Kapillaren etwas dilatiert. Einige kleine Arterien zeigen Verengerung der Lumina durch Intimawucherung. Ebenso sind die Lymphgefäße deutlich dilatiert.

Bei starker Vergrößerung ist das Epithel zum größten Teil unverändert, an einigen Stellen scheinen die Zellen des Stratum lucidum etwas gequollen, sie können um den Kern auch kleine Vakuolen besitzen. An einer Stelle sieht man auch Flüssigkeitstropfen in den Basalzellen des Stratum Malpighi, sowohl im Protoplasma als auch in einzelnen Kernen; diese können ganz zersprengt sein. Quer durch das Epithel zieht ein kleiner Riß, im Papillarkörper darunter sind zahlreiche ausgetretene rote Blutkörperchen. Ich glaube daß es sich hier um eine wenn auch geringfügige traumatische Einwirkung handelt. Das Eindringen der Flüssigkeit kann auch dadurch begünstigt sein, daß ein hier gelegener Schweißdrüsenausführungsgang das Epithel fester mit dem Corium verband.

Die Bindegewebszellen, stets im Zusammenhang mit Fasern, zeigen die bekannten Quellungs- und Vakuolisierungsvorgänge.

In dem Papillarkörper sind sie infolge des starken Ödems isoliert, durchziehen denselben in verschiedener Richtung oder als parallele Fäserchen senkrecht zur Oberfläche, im Zentrum liegt ev. eine Kapillare umgeben von elastischen Fäserchen. Gefäße wie elastische Fasern können auch durch Abhebung des Epithels retrahiert erscheinen; nur einige Bindegewebsfäserchen ziehen noch vom Corium zum Epithel. Vielfach haben diese auch an Epithel oder Corium einseitig den Zusammenhang verloren, dieses Ende ist dann aufgerollt, zugleich sind die Kerne im Gegensatz zu den fixierten Zellen etwas mehr oval und stärker gequollen, einzelne enthalten um die Kerne Vakuolen.

Ähnliches sieht man auch im subkutanen Bindegewebe, die Fasern hängen teils noch miteinander zusammen, teils sind sie frei, an den Enden etwas aufgerollt. Sie enthalten vielfach Vakuolen. Die elastischen Fasern sind z. T. etwas gequollen, enthalten auch kleine pilzförmige seitliche Ausstülpungen elastischer Substanz.

Die freien Zellen sind kleine Lymphocyten, wieder meist nur in der Umgebung von kleinen Gefäßen und Kapillaren. Daneben einige größere Lymphocyten und rote Blutkörperchen. Diese sind am reichlichsten in der Tiefe der Subcutis und im Fettgewebe, doch auch im übrigen Gewebe z. B. im Papillarkörper zu sehen. Im übrigen finden sich wieder zwischen den Gewebsmaschen und den zersprengten Fasern all die verschiedenartigen Lymphocytenabkömmlinge mit kleinen oder etwas größeren runden oder ovalen oder gelappten oder gestreckten, zentral oder exzentrisch gelegenen Kernen, mit regelmäßig oder unregelmäßig begrenztem Protoplasma, mit kurzen und langen Fortsätzen, wieder charakterisiert durch die eigenartig krümlige Beschaffenheit. Auch Verschmelzungserscheinungen zweier, auch dreier Zellen sieht man häufig. Manche dieser Zellen können auch Spuren von gelblichem Pigment enthalten. Im Fettgewebe, das peripher und im Innern Zeichen der bindegewebigen Umwandlung aufweist, liegen auch große rundliche Zellen mit größerem Kern, durch Fettaufnahme vergrößerte Lymphocyten. Ganz vereinzelt kann man auch polynukleäre Leukocyten finden.

Einzelne Nervenquerschnitte weisen Erweiterung und Ödem der Perineuriums bis zur Abhebung desselben von den Nervenbündeln auf. Auch einige kleine Lymphocyten sind in die Flüssigkeit ausgetreten.

In Bindegewebs- und Fettzellen, auch frei im Gewebe, sieht man wenig gelbbraunes Pigment.

Fall VII. 68jährige Frau: Tod unter Zeichen von Herzinsuffizienz, Dilatation und Hypertrophie des rechten Herzens. Hydrops des Perikards und der Pleura. Lungeninfarkt. Anasarka besonders der unteren Extremitäten. Die Anschwellung der Füße bestand ca. $6^1/_2$, die der Beine nicht ganz 2 Wochen.

Hautstück vom Fußrücken: Das Epithel ist niedrig, flach, das Corium mit dem Papillarkörper sehr stark gelockert und desorganisiert, ebenso die Peripherie der Gefäße und Drüsen; im Unterhautzellgewebe sieht man ein wirres Durcheinander von Fasern und Fäserchen in reichlich Flüssigkeit, die Fettläppchen sind bis auf wenige Zellen längs kleiner Gefäße atrophiert. Die Gefäße sind wenig gefüllt, einige Arterien durch Intimawucherung nahezu verschlossen. Überall besteht Reichtum an Kernen, doch nirgends haufenweise Gruppierung um Gefäße.

Bei starker Vergrößerung: Bindegewebszellen stets in Zusammenhang mit Fasern, starke Quellung, Vakuolenbildung im Protoplasma und in der Faser, einmal auch eine herniöse Ausstülpung.

Elastische Fasern: Quellung, Verbreiterung und Vorquellung von Substanz nach Art kleinster Hernien.

Freie Zellen: Weitaus vorherrschend große protoplasmareiche Zellen mit pseudopodienartigen Ausläufern des Protoplasmas mit kleinem oder größerem gequollenem Kern. Sie liegen überall zerstreut, am reichlichsten im subkutanen Gewebe. Mit Vorliebe lagern sie sich festeren Stützpunkten an, vor allem den Gefäßen, dann kompakt gebliebenen Bündeln, auch Fettläppchen. Sie sind meist einkernig, oft zeigen sie Verschmelzungserscheinungen und werden so zu zwei-, selten dreikernigen Zellen. Oft enthalten sie kleine Vakuolen. Vereinzelt, vor allem subkutan, sieht man rote Blutkörperchen, kleine und größere Lymphocyten. Die Mastzellen finden sich ziemlich zahlreich frei und in der Gefäßadventitia. Hier und dort sieht man extra- und intrazellulär etwas goldgelbes Pigment.

Haut vom rechten Unterschenkel: Das Ödem ist ungefähr in gleichem Maße ausgesprochen; die Veränderungen an den Fasern und freien Zellen sind die gleichen, auch die Prädilektionsorte für ihre Lage; an einzelnen Stellen sieht man ganze Reihen von freien Zellen. Ein Unterschied besteht nur darin, daß um die Kapillaren des Papillarkörpers und des oberen Coriums viele kleine Lymphocyten liegen. In Corium und Subcutis sieht man deutlich einige erweiterte Lymphgefäße mit stark gequollenen Endothelien.

Haut vom rechten Oberschenkel: Ebenfalls starkes Ödem, hauptsächlich in der Subcutis liegen reine Lymphseen, zwischen denen die Fettläppchen kleinen Inseln gleichen, ferner in der Peripherie der Drüsen und Gefäße des Coriums. Das Bindegewebe ist wie oben verändert. Die elastischen Fasern sind z. T. stark ödematös, auch mit den knötchenartigen Vorquellungen bedeckt, im Innern bröcklig zerfallen und von kleinsten Vakuolen durchsetzt. Die Kapillaren des Fettgewebes sind stark mit Blut gefüllt, in ihrer Nachbarschaft zahlreiche rote Blutkörperchen.

Freie Zellen: Um die Gefäße des Coriums und des Papillarkörpers und des Fettgewebes sieht man viel kleine Lymphocyten, daneben größere und vielgestaltige Zellen wie oben.

Im Fettgewebe auch jene runden großen Zellen. Mastzellen sind ziemlich reichlich vorhanden, dagegen keine Leukocyten.

In diesen Präparaten zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Auftreten der freien Zellen. In den am längsten vom Ödem befallenen Hautstellen des Fußrückens sieht man fast nur jene vielgestaltigen Zellen, nur ganz vereinzelt auch kleine Lymphocyten, im Unterschenkel in der Nachbarschaft der Kapillaren zahlreiche kleine Lymphocyten; in der Oberschenkelhaut, als der zuletzt vom Ödem befallenen Hautpartie, sind diese bei weitem vorherrschend, daneben sieht man hier auch stärkere Füllung der Fettkapillaren und zahlreiche ausgetretene rote Blutkörperchen. Einmal spricht dies dafür, daß nach einer gewissen Zeit die Auswanderung der Zellen sistiert, wohl infolge geringer Herzkraft, weshalb nur ganz geringe Blutmengen in die distalen Körperteile geschafft werden, sonach keine erheblichen Stauungserscheinungen verursachen können, andrerseits spricht dieser Unterschied für die Entwicklung der vielgestaltigen Zellen aus Lymphocyten, indem immer der später vom Ödem befallene Körperteil die Vorstufe zum früher erkrankten kennzeichnet.

Fall VIII. 68jährige Frau: Mitralstenose und Insuffizienz und Aorteninsuffizienz, Stauungsmilz, -leber und -nieren. Ausgedehnte Arteriosklerose. Ochronotische Verfärbung der Knorpel und der Gelenkbänder. Mäßiges Ödem der unteren Extremitäten seit ca. 4 Wochen.

Hautstück aus dem rechten Fußrücken: Das Epithel ist niedrig und flach, das Corium nur in der Umgebung der durchziehenden Gefäße und Drüsen stärker gelichtet, die Spalträume sind etwas verbreitert. Die Subcutis ist fettarm, sie zeigt eine starke Zersprengung und Desorganisation der Fasern, stärkere Schlängelung oder Aufrollung losgelöster Fäserchen. In der Umgebung der Kapillargefäße, im Corium und subkutanen Fettgewebe liegen reichlich Zellkerne.

Die Gefäße, besonders die Arterien, haben verdickte Wandung teils durch Intimawucherung, teils durch sklerotische Bindegewebsherde zwischen den Muskelfasern. Auch das adventitielle Gewebe scheint etwas vermehrt und verdichtet. Gefäße wie die Kapillaren sind wenig mit Blut gefüllt.

Bei starker Vergrößerung sieht man im Bindegewebe die bekannten Veränderungen. Die freien Zellen um die Kapillaren sind meist kleine Lymphocyten vermischt mit roten Blutkörperchen. Daneben einige größere und vielgestaltige Formen. Letztere findet man mehr in der weiteren Entfernung zwischen den gelockerten Fasern. Die meisten Zellen liegen subkutan. Sie zeigen wieder Verschmelzungserscheinungen und liegen mit Vorliebe festen Stützpunkten an, viele sind mehr langgestreckt. Vereinzelt in der Peripherie der atrophischen Fettläppchen liegt eine große runde freie Zelle mit einem Kern ähnlich dem der Fettzellen.

Mastzellen sind überall, besonders längs der Gefäße, in gewöhnlicher Anzahl vorhanden.

Schnitt aus dem rechten Unterschenkel: Man sieht nahezu die gleichen Verhältnisse, nur sind hier die Gefäße, besonders auch die Kapillaren, ziemlich stark mit Blut gefüllt. Sehr deutlich kennzeichnet sich auch die Sklerosierung der Gefäße, in der Media der Wand einer kleinen Arterie sieht man auch deutliche Kalkeinlagerungen. Die freien Zellen treten an Zahl hinter denen in der Haut vom Fußrücken etwas zurück.

Die bindegewebige Verdichtung aller Teile der Gefäßwände ist nicht als Folge des Ödems, sondern als Folge der hochgradigen Arteriosklerose anzusehen.

Fall IX. Ca. 35 jähriger Mann: Tod an multipler Tuberkulose. Rechtes Hüftgelenk zerstört, vereitert, Durchbruch des Eiters nach vorn in die Adduktorengegend. Zirkumskriptes hochgradiges Ödem der Haut der Innenseite des Oberschenkels bis zum unteren Drittel infolge Thrombose eines Astes der Vena saphena. Beim Einschneiden fließt reichlich Flüssigkeit aus dem gallertig aussehenden Gewebe. Die betr. Hautpartie ist leicht mit Eiter beschmiert.

Haut von der Innenseite des rechten Oberschenkels: Das Epithel ist stellenweise im Stratum granulosum von hellen Streifen durchzogen, an anderen Stellen sieht man reichliche Anhäufung von Zellen, während das Epithel zugrundegegangen zu sein scheint. Die Zellansammlung erstreckt sich auch noch auf den darunterliegenden Papillarkörper. Das Corium ist stark gelockert durch Verbreiterung der Lymphspalten, am stärksten gegen die Subcutis zu und in der Umgebung der Drüsen und Gefäße. Das Unterhautzellgewebe ist sehr stark mit Flüssigkeit durchtränkt, die Fasern sehr stark desorganisiert. Stellenweise sieht man reinste Lymphseen, in denen einige Fäserchen oder Zellen schwimmen, daneben enorm dilatierte Lymphgefäße. Die Fettläppchen liegen dazwischen wie kleine Inseln. Die Gefäße sind mäßig gefüllt. Die Intima einiger kleiner Arterien ist etwas verdickt. In einem größeren Ast der Vena saphena liegt ein obturierender gemischter Thrombus, der mit der Wand nicht verwachsen ist. Die Wand einiger mittelstarker Arterien und Venen ist verdickt durch Einsprengung kernarmen Bindegewebes zwischen die Muskelfasern. In der Nachbarschaft der kleinen Gefäße und Kapillaren sieht man ziemlich reichliche Kerne. Stärkere Ansammlung roter Blutkörperchen außerhalb der Gefäße fehlt. An den Nervenbündeln sieht man nichts Besonderes.

Bei starker Vergrößerung ist das Epithel zum größten Teil unverändert. An einzelnen Stellen liegt auf der Hornschicht eine detritusartige Masse. An anderen sieht man kleine Eiterherde, in denen die Epithelzellen stark gequollen, schlecht gefärbt oder ganz zugrunde gegangen sind. Die Eiterzellen bestehen aus unregelmäßig rundlichen oder auch mehr länglichen multinukleären Leukocyten und wenigen Lymphocyten. Viele zeigen Absterbeerscheinungen. Die Eiterzellen liegen auch reichlich um die Kapillarschlingen des darunter gelegenen Papillarkörpers und eine Strecke weit in das Corium hinein. Zu beiden Seiten des epithelialen Eiterherdes sieht man starke Quellung der Epithelzellen, ein Teil der Zellen des Stratum granulosum ist auf größere Strecken zugrunde gegangen, ihre Stelle ist von Flüssigkeit und Leukocyten eingenommen; die Schicht der obersten platten Zellen und die Hornschicht sind erhalten. An einer ähnlichen Stelle zur Seite eines Eiterherdes besteht neben dem Ödem des Stratum granulosum noch Flüssigkeitsansammlung zwischen den obersten platten Zellen und der Hornschicht vermischt mit Leukocyten, so daß zwei Schichten entzündlicher Exsudation bestehen. Die gequollenen Epithelzellen enthalten im Protoplasma und vereinzelt auch im Kern kleine Vakuolen. An einzelnen Stellen sieht man nur zwischen den obersten Epidermiszellen polynukleäre Leukocyten.

Im Corium sieht man außer den erwähnten Leukocytenansammlungen in manchen Papillen Lockerung und Lichtung des Gewebes durch die Ödemflüssigkeit in der Umgebung der Kapillaren der papillären Coriumschicht und der Drüsengegend, ferner zahlreiche kleine Lymphocyten, daneben auch größere und unregelmäßig gestaltete krümlige Zellen; letztere vereinzelt auch zwischen den Fasern, doch keine Leukocyten.

In dem am stärksten ödematösen Unterhautgewebe sieht man die

Quellungs- und Vakuolisierungsvorgänge an den Bindegewebszellen, die wieder stets im Zusammenhang mit einer Faser bleiben. Die elastischen Fasern sind z. T. deutlich verbreitert, gequollen. Die freien Zellen sind teils kleine Lymphocyten, teils alle ihre Umwandlungsformen, große Zellen mit regelmäßigem oder unregelmäßig begrenztem, vakuolenhaltigem Protoplasma, mit kurzen oder langen Fortsätzen, mit kleinen oder etwas größeren runden, gebogenen, länglichen, auch exzentrisch gelegenen Kernen.

Das Fettgewebe zeigt Fettschwund, Umwandlung der Fettzellen in Bindegewebszellen unter einfacher Verkleinerung der Fettkugel oder Zerfall in kleine Tröpfchen. Neben den schon genannten freien Zellen sieht man auch große runde wie gemästete Zellen, wohl durch Aufnahme von Fettsubstanz vergrößert, die in der Zirkumferenz der Fettzellen liegen.

Auffallend ist der Mangel an roten Blutkörperchen; Leukocyten sind außer an den genannten Stellen nirgends zu finden.

Das Ödem ist hier der Ausdruck einer lokalen Stauung durch thrombotischen Verschluß einer Vene. Die entzündlichen Epithelveränderungen sind durch ektogene Kontaktinfektion von der Eiterhöhle aus hervorgerufen.

Fall X. 33jähriger Mann: Tod an akuter hämorrhagischer Nephritis nach 16 Tagen.

Klinischer Befund: Spärlicher Urin von hohem spezifischen Gewicht, viel Eiweiß, massenhaft Cylinder, rote Blutkörperchen und Epithelien. Mehrmals urämische Anfälle (Aderlaß, Kochsalzinfusion in den Oberschenkel). Gedunsenes Gesicht, leichtes Ödem der Beine, besonders der Knöchelgegend.

Bei der Sektion boten die Nieren das typische Bild der hämorrhagischen Nephritis. Ferner bestanden pleuritische Ergüsse und Lungenödem, Verdickung der Aortenklappen und Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels.

Hautstück vom rechten Oberschenkel: Das Ödem betrifft wesentlich nur das Unterhautzellgewebe, die Papillen sind etwas verbreitert. Zwischen den lockeren subkutanen Fasermaschen und im Fettgewebe sieht man sehr zahlreiche Zellkerne und rote Blutkörperchen, an einer Stelle sieht man schon makroskopisch einen kleinen Blutungsherd. Die Gefäße sind allenthalben ziemlich stark gefüllt.

Bei starker Vergrößerung sieht man leichte Quellung der Bindegewebsfasern und -kerne und der elastischen Fasern. Um die Kapillaren und kleinsten Gefäße des Coriums liegen mäßig zahlreiche kleine Lymphocyten. Weiter entfernt und zwischen den Coriumbündeln Zellen mit größerem unregelmäßig begrenztem Protoplasmahof. Die freien Zellen im subkutanen Binde- und Fettgewebe sind neben roten Blutkörperchen fast ausschließlich multinukleäre Leukocyten. Die Kerne sind teils zusammenhängend, teils in mehrere Kerne zerfallen, teils hufeisenförmig, das Protoplasma rund, heller auch dunkler gefärbt, leicht gekörnt, manchmal ziemlich bedeutend vergrößert. Daneben liegen auch einige kleine Lymphocyten, im Fettgewebe auch größere Lymphocyten. In der Nähe der Blutung sind einzelne Fettzellen, z. B. die Fettkugeln, gelblich gefärbt. Viele sind in eine homogene feinkörnige Masse umgewandelt, in die z. T. auch Leukocyten eingewandert sind. Die Mastzellen bieten keine Besonderheiten.

Haut vom rechten Unterschenkel: Diese unterscheidet sich von der des Oberschenkels dadurch, daß die Zahl der multinukleären Zellen weit geringer ist, sie liegen in der Tiefe des subkutanen Gewebes dicht über der Muskulatur; neben kleinen Lymphocyten sieht man auch solche mit

größeren, z. T. auch mit kleineren Fortsätzen. Im subkutanen Gewebe, besonders dem Fettgewebe, sind reichlich rote Blutkörperchen ausgetreten. Einzelne sind in kleine goldgelbe Körnchen zerfallen. Die gleichen Körnchen kann man auch in Bindegewebs- und Fettzellen, sowie in freien Zellen finden.

Die Gefäße, auch Kapillaren, sind stark mit Blut gefüllt.

Hautstück vom rechten Fußrücken: Die Verhältnisse entsprechen denen im vorhergehenden Hautstück, nur sieht man etwas mehr vielgestaltige Lymphocytenabkömmlinge, die auch Verschmelzungserscheinungen aufweisen, die multinukleären Leukocyten finden sich vereinzelt oder in kleinen Gruppen in der Tiefe des subkutanen Gewebes.

Die starke Füllung der Gefäße ist sehr auffallend, eine mittelgroße Vene ist enorm stark mit Blut gefüllt.

Hautstück von der linken äußeren Knöchelgegend: Das mikroskopische Bild entspricht im allgemeinen dem der Haut des linken Fußrückens.

Ein Vergleich der verschiedenen Hautstücke ergibt überall starke Gefäßalteration, die zu reichlichem Austritt roter Blutkörperchen, von Lymphocyten und Leukocyten geführt hat. Dazu kommen distalwärts gesteigerte Stauungserscheinungen. Die vom Fuß gegen den Oberschenkel deutlich zunehmende Menge von Leukocyten könnte so gedeutet werden, daß hier der Prozeß am frischsten ist, dazu stimmt auch das dortige Fehlen von Blutkörperchenpigment.

Es handelt sich wohl um ein entzündliches Ödem leichten Grades unter dem Einfluß derselben Schädigung, welche die hämorrhagische Nephritis verursachte.

Fall XI. 35jähriger Mann: Obliteration des Herzbeutels, fettige Degeneration des Herzmuskels. Im rechten oberen Lungenlappen frische Tuberkulose. Hepatitis mit Cirrhose, Ikterus und Ascites. Milztumor mit grauroter Pulpa. Nieren groß, gesprenkelt, Rinde breit, trübe, Glomeruli eben als graurote Punkte sichtbar.

Haut vom rechten äußeren Knöchel: Epithel und Corium sind nicht nennenswert verändert. Dagegen sind die Fasern des subkutanen Bindegewebes gelockert, z. T. aufgesplittert, doch nicht stärker desorganisiert. An den Gefäßen ist nichts Besonderes.

In der oberen Coriumschicht finden sich einige kleine Lymphocyten, wie normal, in der Subcutis, besonders im Fettgewebe liegen sie ziemlich reichlich, dazwischen auch vereinzelte oder zu Gruppen zusammenliegende Leukocyten, in einem Fettläppchen auch rote Blutkörperchen.

Das Fettgewebe zeigt wieder deutlichen Fettschwund unter zunehmender Verkleinerung der Fettkugel oder Zersprengung in kleinere Kügelchen und schließlich Umwandlung in Bindegewebszellen mit feinsten Fasern, dabei schwindet das Kernfett gleichzeitig oder es kann noch eine Zeitlang erhalten bleiben. Neben den erwähnten kleinen Lymphocyten und roten Blutkörperchen sieht man große runde Zellen, deren Kern an den kleinen Lymphocytenkern erinnert, nur oft etwas vergrößert erscheint. Das Protoplasma ist feinkrümlig, fast homogen, groß. Die Zellen legen sich im Kreis oder Halbkreis oder vereinzelt um die Fettkugeln, sie sind nichts anderes als mit Fett gemästete Lymphocyten. Vereinzelt sieht man auch jene unregelmäßig gestalteten Lymphocytenabkömmlinge.

Haut vom rechten Unter- und Oberschenkel: Die gleichen Verhältnisse wie oben.

Dieser Fall ist wohl den entzündlichen Ödemen zuzuzählen infolge der immerhin auffallenden Anwesenheit von Leukocyten. Ob aber die bestehende Nephritis allein, oder ob der Ikterus oder sonstige Ursachen den entzündlichen Reiz setzten, ist nicht zu entscheiden.

Fall XII. 1 $^2/_3$ Jahre altes Mädchen: Ziemlich kräftiges Kind mit gutem Fettpolster. Tod unter den Zeichen zunehmender Herzschwäche bei vorher schon bestehender Nephritis.

Sektionsbefund: Starke Dilatation des linken Ventrikels mit aneurysmatischer Ausbuchtung des Ventrikelseptums, welche mit Thrombusmassen ausgefüllt ist. Im Herzmuskel diffuse schwielige Herde. Große weiße Nieren. Deutliches Ödem beider Unterschenkel.

Haut vom rechten Unterschenkel: Corium und Papillarkörper zeigen Spuren von Auflockerung und Faserverdrängung. Im Unterhautzellgewebe dagegen sieht man stellenweise sehr starke Auflockerung und Desorganisation des Bindegewebes, manche Fasern schwimmen förmlich in Flüssigkeit, andere normalerweise derbere Bündel sind in feine Fibrillen zerlegt, die hier bei dem jugendlichen Individuum besonders markant und deutlich hervortreten. Die Bindegewebszelle mit Kern bleibt stets in Zusammenhang mit einer oder auch mehreren Fasern. In der Umgebung des Kerns sieht man häufig kleine und größere Vakuolen.

Die Gefäße, besonders die Kapillaren des Fettgewebes, sind stark gefüllt.

Die Hauptzahl der freien Zellen sind rote Blutkörperchen. Sie liegen in großer Zahl im Fettgewebe und in der Peripherie desselben. Dann folgen polynukleäre Leukocyten, welche wieder am reichlichsten im Fettgewebe, aber auch zwischen den Läppchen im Bindegewebe liegen. Zuletzt sieht man noch kleine Lymphocyten in der Nachbarschaft der Gefäße, besonders wieder der Fettkapillaren, daneben vereinzelt größere Lymphocyten und solche mit unregelmäßigem, Fortsätze aussendenden Protoplasmahof. Die Kerne der Fettzellen enthalten zum größten Teil auch eine Fettkugel.

Es kann kein Zweifel sein, daß neben der Stauung das Ödem entzündlichen Charakter aufweist, denn die Zahl der Leukocyten ist eine relativ sehr hohe.

Fall XIII. 46jährige Frau: Klinisch bestand Magenkarcinom und chronische Nephritis. Die Sektion ergab: Magenkarcinom mit regionären Metastasen, große weiße Niere, braune Atrophie des Herzens. Alte Coxitis mit Ankylose.

Mäßig starkes Ödem der unteren Extremitäten.

Hautstück vom linken Oberschenkel: Das Epithel ist unverändert. Die Bündel des Coriums sind stark gelockert und desorganisiert, bilden teilweise ein feines Maschenwerk. Die Gewebsspalten sind verbreitert. Stärkere Flüssigkeitsansammlung und Auflockerung findet sich in der Umgebung der Gefäße und Drüsen. Im Unterhautgewebe sieht man die atrophischen Fettläppchen z. T. als schmale zellreiche Züge, umgeben von reichlicher Flüssigkeit, in der in wirrem Durcheinander feine Fäserchen suspendiert erscheinen.

Vereinzelt sieht man auch normal verlaufende dichtere Bündel um die Gefäße und Nerven. Die atrophischen Fasern sind, außer leichter Quellung einzelner Fasern und Desorganisation an den Stellen stärkerer Flüssigkeitsansammlung, nicht alteriert.

Die Gefäße sind mit Ausnahme der Kapillaren des Fettgewebes nicht übermäßig mit Blut gefüllt. In der Nachbarschaft derselben sieht man im Papillarkörper und im Fettgewebe mäßige Zellansammlung.

Bei starker Vergrößerung erkennt man die bekannten Veränderungen an den Bindegewebszellen, Quellung und Vakuolenbildung.

Die freien Zellen sind kleine, selten größere Lymphocyten und solche mit klumpigem Protoplasma und Pseudopodien, ganz vereinzelt rote Blutkörperchen, daneben findet sich etwas Pigment.

Das Fettgewebe zeigt die bekannten Zeichen von Fettschwund, unter Umwandlung in Bindegewebe, sowohl in der Peripherie, als auch im Innern der Läppchen. Einzelne Läppchen sind bis auf eine Reihe von kleinen Fettzellen längs eines Gefäßes geschwunden, schließlich sieht man um diese nur noch feinfaseriges Bindegewebe mit großen Kernen nach Art der Fettkerne, die auch noch eine Fettvakuole enthalten können. Die Rückbildung der Kapillaren scheint auf dem gleichen Wege stattzufinden, wie ihre Entstehung. Man sieht nämlich spitz auslaufende Fasern, die ein deutliches Lumen im Kaliber der kleinen Kapillaren enthalten, die auch mit Gefäßwänden in Verbindung stehen.

Hautstück vom linken Unterschenkel: Die ödematöse Durchtränkung ist hier noch stärker ausgesprochen. Die Zahl der freien Zellen ist größer. Unter ihnen finden sich mehr. protoplasmareiche Formen mit pseudopodienartigen Ausläufern, in der Tiefe der Subcutis liegt auch eine geringe Anzahl von roten Blutkörperchen. Im Fettgewebe sieht man in der Umgebung der Fettkugeln wieder jene großen feinkörnigen runden Zellen, jene mit Fett gemästeten Lymphocyten, größtenteils mit typischem Lymphocytenkern. Die Zeichen von Atrophie, besonders auch vom Verschwinden der Kapillaren, sind dieselben. Neben den bekannten Bildern sieht man aber noch vielerorts eigenartig feinwabige Zellen, wie eine Fettkugel von einer Membran begrenzt. Auf den feinen Maschen, besonders den Knotenpunkten liegen kleine nach Art von Kernen sich färbende Körperchen, ein typischer Kern fehlt.. Man könnte das Bild mit einem durch eingebrochene Flüssigkeit riesenhaft vergrößerten Kern vergleichen. Wahrscheinlich handelt es sich um die Folge einer Kernzersprengung. Der Kern war infolge Austrittes der Fettkugel an einer Stelle lädiert, und das Protoplasmafett drang in die Kernsubstanz ein und führte so zu Zersprengung der Kernsubstanz.

Hautstück vom rechten Fußrücken: Hier ist das Ödem, vor allem die desorganisierende Wirkung auf die Bindegewebs- und elastischen Fasern am deutlichsten ausgesprochen. Die elastischen Fasern sind auch stärker gequollen und weisen stellenweise herniöse Vorquellungen auf. Interessant ist, daß einmal die freien Zellen, auch rote Blutkörperchen zahlreicher vertreten sind, daß ferner die protoplasmareichen, unregelmäßig gestalteten Fasern weitaus die vorherrschenden sind. Sie legen sich mit Vorliebe festen Stützpunkten an. Das Fettgewebe ist sehr stark atrophisch, vielfach sieht man nur noch kleine Gefäße an Stelle der früheren Läppchen.

Die Mastzellen sind in allen drei Hautstücken sehr schön zu sehen, Auffällig ist, daß man entfernt von den Gefäßen ziemlich viele von ihnen frei im Gewebe findet, und daß sie dann meist rundliche Form besitzen. Reichlich sieht man sie auch an Stellen früheren Fettgewebes ungefähr in der gleichen Zahl wie normal im Fettgewebe. Auffallend ist ferner, daß in dem am stärksten und längsten vom Ödem befallenen Hautstück vom Fußrücken diese runden freien Formen am zahlreichsten sind.

Fall XIV. 35jähriger Mann: Tod an Herzinsuffizienz mit Dilatation, Lungenödem, pleuritische Verwachsungen, Ascites, Ödem der unteren Extremitäten. Nieren gesprenkelt, cyanotisch, in der Rinde kleine Blutaustritte.

Hautstück vom rechten Oberschenkel: Das Ödem hat im wesentlichen im Unterhautzellgewebe seinen Sitz, die Bindegewebszüge sind z. T. stark aufgesplittert und vollständig desorganisiert, besonders in der Umgebung der Fettläppchen. Doch auch einige Papillen sind etwas durch Flüssigkeit ausgedehnt und gelockert. Auffallend ist der Reichtum an Zellen in der Umgebung der Kapillaren, besonders des Fettgewebes. In diesem sieht man auch zahlreiche aus den Gefäßen getretene rote Blutkörperchen. Auch zwischen den Maschen des ödematösen Gewebes liegen zahlreiche freie Zellen. Die Gefäße selbst sind außer den Fettkapillaren nicht abnorm gefüllt. Doch sind die Venen dilatiert.

Bei starker Vergrößerung sieht man Vakuolenbildung in den Bindegewebszellen, sehr deutlich ist der stete Zusammenhang derselben mit Fasern.

Die freien Zellen in der nächsten Umgebung der Kapillaren im Corium, wie subkutan im Fettgewebe, sind meist kleine Lymphocyten, daneben wenig protoplasmareichere Formen. Ganz vereinzelt sieht man einen polynukleären Leukocyten. In weiterer Entfernung, besonders auch zwischen den auseinandergedrängten Fasern, liegen zahlreiche vielgestaltige krümlige protoplasmareiche Zellen, einzeln oder zu zweien in Reihen und Häufchen, z. T. zu zwei- und mehrkernigen Zellen verschmolzen. Sie legen sich gerne festen Stützpunkten an. Die Kerne sind rund, oval, gelappt, länglich, zentral oder auch exzentrisch, dabei oft mit zentralem hellem Hof. Einmal sah ich deutlich nur kleine Lymphocyten mit ganz kurzen pseudopodienartigen Protoplasmavorstülpungen. Sehr zahlreich sieht man die vielgestaltigen Zellen auch im Fettgewebe. Dieses zeigt die bekannten Zeichen der Atrophie. Die bindegewebig umgewandelten Teile im Innern einzelner Läppchen sind durch Ödem sehr stark dilatiert, die Fasern auseinander gesprengt. An den Kernen sieht man oft die Zeichen des Austritts der Fettkugel, wobei die Kernmembran bersten kann; der Kern erhält dann leicht eingekerbte Form, einzelne scheinen dabei auch zugrunde zu gehen. Andere Kerne erhalten sehr lange ihre Fettropfen, ja man sieht ihrer häufig drei und vier in einem entsprechend großen Kern. Zwischen den Fettzellen liegen auch alle jene oben beschriebenen Formen von Lymphocytenabkömmlingen, daneben auch große, runde protoplasmareiche Formen, z. T. eine Fettkugel geradezu umfassend; diese selbst braucht nicht die geringsten Erscheinungen von Alteration zu zeigen, insbesondere ist der Kern in ihr, wie den Nachbarzellen, typisch gestaltet. An anderen Fettzellen sieht man aber, daß die Zellen auch in den früher von der Fettkugel innegehabten Raum eingedrungen sind, auch dabei kann der Kern der Fettzelle noch typisch erhalten sein, doch das Protoplasmafett, vor allem die Fettmembran, ist verloren gegangen, vielleicht auf dem Wege der Assimilation durch diese Zellen. Bemerkenswert ist, daß die runde Form dieser Zellen an ödematös veränderten, aus Fettgewebe hervorgegangenem Bindegewebe nicht vorkommt, dort vielmehr unregelmäßige plumpe oder langausgezogene Formen vorherrschen.

Dieses Ödem ist wohl im wesentlichen als Stauungsödem aufzufassen.

Fall XV. 37jähriger Mann: Chronische Nephritis mit Herzhypertrophie.

Herz stark dilatiert und hypertrophisch, Gewicht 690 g. Gefäße starr

und dickwandig, Intima zart. Nieren klein, granuliert, Rinde stark verschmälert, einige kleine Retentionscysten, Gewicht der rechten Niere 70 g, der linken 80 g. Hydrops des Perikards, der Pleuren. Cirrhose der Leber und Milzvergrößerung, Bronchitis, Dünndarmkatarrh.

Mäßiges Ödem der Unterschenkel, auch der Knöchelgegenden, starkes Ödem der Bauchdecken oberhalb der Symphyse und des Scrotums.

Klinisch: Ödem der Beine seit Neujahr 1903. Ende Februar Gehbeschwerden. Urin stark eiweißhaltig, viel Cylinder, auch rote Blutkörperchen. Mitte April 1903 Ödem der Augenlider, des rechten Unterarms und des Scrotums, Zunahme des letzteren mit Auftreten kleiner kapillarer Blutungen. 23. April Exitus letalis.

Hautstück aus dem linken Unterschenkel: Die ödematöse Gewebsdurchtränkung ist nur wenig ausgesprochen. Das Bindegewebe der Papillarkörper ist aufgelockert, in stärkerem Grade das des subkutanen Gewebes. Die Gefäße enthalten wenig Blut, sie sind nicht dilatiert. Auffallend ist der abnorme Kernreichtum, besonders des subkutanen Gewebes, ferner die Menge goldgelben Pigmentes.

Bei starker Vergrößerung betrachtet, ist das Epithel unverändert. An Bindegewebe und elastischen Fasern sind teilweise die bekannten Veränderungen zu sehen. Das Fettgewebe zeigt deutlich Zeichen von Atrophie. Wucherungsvorgänge von seiten der Bindegewebs- oder Fettzellen habe ich nicht gesehen.

In der Umgebung der Kapillaren der papillären Coriumschicht liegen einige wenige kleine Lymphocyten, darunter auch einige größere und solche mit vielgestaltigem Protoplasmaleib, vereinzelt auch rote Blutkörperchen. In den tieferen Cutisschichten, in der Nachbarschaft der durchziehenden Gefäße und der Drüsen liegen etwas reichlicher zwischen den Fasern unregelmäßig konturierte, protoplasmareiche Lymphocyten. In der Subcutis dagegen findet man eine sehr große Zahl dieser Zellen. Sie beherrschen nahezu das mikroskopische Bild. Sie unterscheiden sich sehr gut durch ihren intensiv gefärbten, relativ kleinen Kern und das krümlige, unregelmäßig angeordnete, vielfach vakuolisierte Protoplasma von den Bindegewebszellen mit ihren länglichen Kernen, die zwar meist um den Kern noch einen undifferenzierten Protoplasmarest aufweisen, aber doch stets mit Bindegewebsfasern in Zusammenhang stehen. Die freien Zellen liegen einzeln, zu zweien und mehr zusammen, zeigen mit allen möglichen Übergängen Verschmelzungserscheinungen zu mehrkernigen Zellen, oder sie sind zu großen Haufen oder Reihen zusammengelagert. Diese können auch Absterbeerscheinungen zeigen, schlechte oder fehlende Färbbarkeit der Kerne, verwaschene Protoplasmazeichnung. Im Fettgewebe sieht man die gleichen Zellen, viele aber sind mehr rund, lagern in Kreis- und Ringform um die Fettkugeln herum. Am Rande der Läppchen zwischen feinfaserigem Gewebe, z. T. mit Kernen ähnlich den Fettkernen, liegen Reihen ähnlicher, d. h. etwas unregelmäßiger konturierter Zellen. Diese konnten wohl bei Schwund des Fettes aus ringförmig angeordneten Zellen entstanden sein, indem die Umwandlung der Fettzellen in parallelfaseriges Bindegewebe diese Umordnung verschuldete.

Neben diesen Zellformen sieht man in der Subcutis nur vereinzelt im Fettgewebe kleine Lymphocyten, in den tieferen Gewebsschichten dagegen zahlreiche rote Blutkörperchen. Diese zeigen z. T. deutliche Zerfallserscheinungen in kleine gelbliche Körnchen. Polynukleäre Leukocyten fehlen.

In den Zellen des Fettgewebes, in Adventitiazellen der Gefäße, Bindegewebs- und freien lymphocytären Zellen, auch in der Peripherie des Fettgewebes, weniger reichlich in den Bindegewebszellen der Subcutis und des Coriums — hier besonders in der Umgebung der Drüsen — sieht man herdweise kleine Körnchen oder ganze Klumpen goldgelben Pigments und zwar stets in der Nachbarschaft von Kapillargefäßen. Es entspricht morphologisch und färberisch den Zerfallsprodukten roter Blutkörperchen. Über seine Entstehung aus roten Blutkörperchen kann kein Zweifel sein.

Hautstück aus der Bauchhaut: Diese ist in ihrer ganzen Dicke von Rundzellen durchsetzt. Die Bindegewebsfasern der Cutis sind gelockert, derart daß sich zwischen die Gewebsbündel Flüssigkeit mit Zügen zelliger Elemente schieben. Nach der Tiefe nimmt die Auflockerung zu. Das subkutane Gewebe ist mit Flüssigkeit durchtränkt und von Zellen dicht durchsetzt. In der Tiefe und besonders im Fettgewebe finden sich reichlich ausgetretene rote Blutkörperchen. Vereinzelt sieht man sie auch in den höheren Hautschichten, z. B. der Umgebung der Drüsen. Die Blutgefäße, vor allem die Kapillaren des Fettgewebes, sind stark mit Blut gefüllt.

Bei starker Vergrößerung erweist sich das Epithel größtenteils normal. Einzelne basale Zellen sind etwas gequollen, enthalten auch Vakuolen im Protoplasma. Vereinzelt sieht man einen Leukocyten oder Lymphocyten zwischen denselben. An der Basis zwischen Epithel und Coriumbindegewebe sieht man zahlreiche kleine Vakuolen, die gewissermaßen eine Epithelabhebung einleiten. An den Bindegewebsfasern sieht man nirgends Zeichen des Zerfalls, der Degeneration, sie sind nur z. T. etwas aufgesplittert, ebensowenig an den elastischen Fasern. Dagegen findet sich zwischen und auf ihnen etwas körniges und fädiges Fibrin, das ihre Konturen rauh erscheinen läßt.

Die freien Zellen, abgesehen von den roten Blutkörperchen, sind dreierlei Art, einmal eine Menge polymorph- und vielkerniger Leukocyten, ferner uninukleäre Leukocyten mit ziemlich großen nicht sehr intensiv gefärbten Kernen, in Größe und Beschaffenheit des Protoplasmas ganz den ersteren entsprechend, schließlich ebenfalls in großer Anzahl mononukleäre Lymphocyten mit kleinem intensiv gefärbtem Kern und schmalem oder breiterem Protoplasmasaum. Diese Zellarten finden sich in gleicher Stärke vermischt oder in sehr ungleicher Verteilung vor, so daß hier fast nur multinukleäre Leukocyten, dort diese mit uninukleären, ev. letztere im Übergewicht zu sehen sind, oder die lymphocytären Zellen beherrschen das Bild.

Diese Unterschiede sind in allen bindegewebigen Schichten, besonders aber in der Subcutis und im Fettgewebe deutlich. Die multi- und uninukleären Leukocyten unterscheiden sich von den Lymphocyten sehr deutlich auch dadurch, daß sie sehr reichlich Degenerationserscheinungen, verwaschene Färbung oder Verlust der Färbbarkeit des Kerns, hochgradigen Zerfall derselben, mit Abnahme der Färbbarkeit der Teilprodukte, aufweisen. Die Lymphocytenkerne dagegen bleiben gut erhalten, so daß man an manchen Stellen nur noch diese mit ihren intensiv gefärbten Kernen unter der Menge von Zellen deutlich hervortreten sieht. Ganz vereinzelt sieht man auch Zeichen progressiver Veränderung der Leukocyten im Sinn einer einfachen scheinbar durch Quellung verursuchten Größenzunahme.

Im Gewebe finden sich reichlich Kokken und plumpe Stäbchen.

Die Gefäße sind stark gefüllt, enthalten reichlich weiße Blutzellen, uni- und multinukleäre Leukocyten, kleine und größere Lymphocyten wiederum in

sehr schwankenden, ungleichen Mengenverhältnissen. Daneben findet sich auch fädiges Fibrin.

Ein Vergleich beider Hautstücke erhellt sofort den großen Unterschied, hier reichliche frisch ausgewanderte Leukocyten und Lymphocyten und rote Blutkörperchen als Zeichen der akuten Entzündung, dort keine Leukocyten, sondern nur Lymphocyten, die sich offenbar progressiv weiter verändert haben, und vereinzelte rote Blutkörperchen und Pigment. Doch der Unterschied ist nur ein gradueller und zeitlich begründeter. Am Unterschenkel sieht man deutlich die Residuen der früher stattgehabten akuten Entzündung. Hier findet man die Bestätigung dafür, daß die lymphocytären Zellen die widerstandsfähigeren sind, daß die Leukocyten zugrunde gehen. Nur so versteht man die Möglichkeit der Anhäufung jener lymphocytären Zellen in Haufen und ganzen Zügen zwischen den Bindegewebsbündeln, so erklärt sich auch leicht das Auftreten von Pigment in der Cutis und Subcutis, besonders im Fettgewebe, als den Orten, wo früher am reichlichsten rote Blutkörperchen angehäuft waren. Wie oben zu sehen, geht ein Teil von diesem Überschuß an Lymphzellen wieder verloren. Mit dieser Auffassung stimmt auch der klinische Verlauf überein.

Es handelt sich also in diesem Fall um ein entzündliches Ödem im Verlaufe einer chronisch-interstitiellen Nephritis. Daß dasselbe als Teilerscheinung des nephritischen Prozesses aufgetreten sei, ist kaum anzunehmen. Die Anwesenheit von Bakterien spricht dafür, daß eine Sekundärinfektion sich hinzugesellt hat.

Fall XVI. $90^1/_2$ jähriger Mann: Tod an Pneumonie des rechten Oberlappens; Empyem der karcinomatös degenerierten Gallenblase. Nieren atrophisch, geschrumpft, höckerig. Haut welk, schlaff, ziemlich starkes Ödem beider unteren Extremitäten.

Hautstück vom rechten Ober- und Unterschenkel (kein wesentlicher Unterschied): Das Epithel ist schmal, die Papillen sind sehr niedrig. Das Corium ist in der gefäßreichen papillären Schicht etwas aufgelockert, die Zwischenräume zwischen den Bündeln sind verbreitert. Das Unterhautzellgewebe ist stark mit Flüssigkeit durchtränkt, die Fasern, bindegewebiger und elastischer Natur, sind stark desorganisiert, stellenweise in wirrem Durcheinander. Das Fettgewebe ist auf kleine Läppchen und schmale Fettzellenzüge längs kleiner Gefäße reduziert.

Bei starker Vergrößerung sieht man, was die Bindegewebszellen und -fasern betrifft, genau dieselben Vorgänge wie im vorhergehenden Fall, Quellung der Kerne, Vakuolenbildung im Protoplasma, ev. auch in der Faser, Zersprengung der derberen Bündel in feinste Fasern. Die Bindegewebszelle bleibt stets in Verbindung mit der Faser.

Das Fettgewebe zeigt die gleichen Zeichen der Atrophie unter Umwandlung in feinfaseriges Bindegewebe, hauptsächlich am Rande der Läppchen, die Kerne können noch eine Zeitlang ihre Fettkügelchen enthalten, die sich übrigens in den meisten Fettzellkernen vorfinden. Vereinzelt sieht man auch in Häufchen zu drei oder vier oder in entsprechenden Reihen angeordnete bläschenförmige Kerne, vielleicht ein Hinweis auf geringe Wucherungsvorgänge.

Von freien Zellen finden sich in der Umgebung der Kapillaren der papillären Coriumschicht kleine Lymphocyten, ferner größere oft vielgestaltige Zellen mit verschiedenen Kernformen, daneben auch ziemlich reichlich Mastzellen, frei oder zwischen den Adventitiazellen kleiner Gefäße liegend. Zwischen

den derberen Coriumbündeln liegen einige vielgestaltige, zuweilen pigmentierte Lymphocyten und Mastzellen. Die meisten Zellen finden sich im Unterhautzellgewebe: kleine Lymphocyten nahe den Kapillaren in geringer Anzahl, meist große, unregelmäßig konturierte lymphocytäre Zellen mit all den bekannten Varianten der Form des Protoplasmas und des Kerns. Sie liegen gern festen Stützpunkten an, zeigen auch Verschmelzungserscheinungen zweier oder meherer Zellen zu vielkernigen Protoplasmaklumpen oder -reihen. Einzelne dieser Zellen zeigen phagocytäre Eigenschaften durch Einschluß eines roten Blutkörperchens. In der Peripherie einzelner Fettläppchen und in der Tiefe der Subcutis findet man ziemlich reichlich ausgetretene rote Blutkörperchen, an letzterwähnter Stelle auch vereinzelt oder zu mehreren zusammen multinukleäre Leukocyten. In der Peripherie atrophischer Fettläppchen sieht man ganz vereinzelt auch große, runde freie Zellen mit großem ovalem Kern ähnlich dem Fettzellkern.

In diesem Falle handelt es sich wohl um die Kombination von marantischem mit nephritischem Ödem.

Fall XVII. 37 jähriger Mann: Tod an akuter Miliartuberkulose der Lungen, Milz, Nieren, Leber, Meningen. Verkäsung der Nebennieren. Deutliches Ödem der unteren Extremitäten.

Hautstück vom linken Oberschenkel: Das Ödem erstreckt sich wesentlich auf das Unterhautzellgewebe. Epidermis und obere Coriumschichten sind unverändert. In der Umgebung der Gefäßstämme und der Drüsen, hauptsächlich im Bindegewebe der Subcutis, sind die Bündel stark gelockert, auch etwas desorganisiert. Im allgemeinen erkennt man die derberen Bündel noch als solche, doch sind viele am Rande etwas aufgesplittert, in feine Fibrillen zerlegt. Manche Fasern sind an den Rändern eigenartig rauh, wie leicht angefressen, andere scheinen in feinbröckeligem Zerfall begriffen. Die Bindegewebskerne sind zum geringsten Teil leicht gequollen, meist eher etwas geschrumpft und intensiv gefärbt, pyknotisch. Auch zwischen den einzelnen Fettkugeln liegt etwas Flüssigkeit, so daß diese einzeln isoliert erscheinen.

Die Gefäße sind ziemlich stark mit Blut gefüllt und enthalten reichlich multinukleäre Leukocyten.

Freie, aus den Blutgefäßen ausgewanderte Zellen finden sich im Fettgewebe und dem dazwischenliegenden Bindegewebe, und zwar einzeln oder seltener zu mehreren zusammenliegend multinukleäre oder gelapptkernige Leukocyten und kleine und größere Lymphocyten. Jene unregelmäßig gestalteten lymphocytären Elemente und rote Blutkörperchen konnte ich nicht nachweisen.

Der Nachweis von Bakterien gelang nicht.

Offenbar handelt es sich hier um ein akut entzündliches Ödem hauptsächlich des Unterhautzellgewebes, hervorgerufen durch eine allgemeine Überschwemmung des Körpers mit Tuberkelbazillen und ihren Toxinen. Selbstverständlich muß man auch noch Insuffizienzerscheinungen von seiten des Herzens dafür verantwortlich machen. Für den entzündlichen Charakter spricht die deletäre Wirkung auf die Fasern, die Pyknoseerscheinungen der Kerne und die Anwesenheit von multinukleären Leukocyten.

Fall XVIII. 20 jähriger junger Mann mit multipler tuberkulöser Erkrankung der Lungen, des Perikards, der Milz und der Lymphdrüsen. Die Herzklappenapparate sind intakt, die Nieren sind groß, blaß. Sehr starke Abmagerung und Anämie. Leichtes, doch deutlich ausgesprochenes Ödem der Haut der Fußrücken und der unteren Teile der Unterschenkel.

Hautstück vom rechten Fußrücken: Das Epithel ist intakt, die Hornschicht sehr stark entwickelt. Die oberste gefäßreiche Schicht des Coriums ist etwas aufgelockert, die Gewebsspalten der tieferen Schicht sind etwas verbreitert. Um die Gefäße sieht man eine gegen die Norm vermehrte Zahl von Zellen. Das Unterhautzellgewebe ist stärker mit Flüssigkeit durchtränkt, die Bindegewebsfasern wie auch die elastischen desorganisiert. Das Gewebe ist auffallend kernreich. Die Gefäße sind im ganzen nur mäßig gefüllt. Das Fettgewebe ist außerordentlich atrophisch, die erhaltenen Fettzellen enthalten meist nur kleine und kleinste Fettkugeln, sie konzentrieren sich auf den Verlauf der ernährenden Gefäße.

Starke Vergrößerung: Über die Bindegewebszellen und -fasern ist dem Bekannten nichts hinzuzufügen.

Um die Gefäße des Papillarkörpers und des Coriums liegen zahlreiche kleine Lymphocyten, ferner Zellen mit größerem und unregelmäßig begrenztem Protoplasmasaum, auch solche mit Ausläufern, vereinzelt ein rotes Blutkörperchen. In der Nachbarschaft oder in der Adventitia der Gefäße und zwischen den Drüsen liegen zahlreiche Mastzellen. In dem übrigen Corium liegen die nämlichen Zellen.

Am reichlichsten Zellen liegen im Unterhautzellgewebe. Die kleinen Lymphocyten treten gegen die größeren unregelmäßig begrenzten an Zahl zurück. Diese zeigen den ganzen Formenreichtum ihrer Gattung, was Kern und Protoplasma anbelangt, auch Verschmelzungserscheinungen.

Die Fettkugeln der Fettzellen sind voneinander durch größtenteils mit Ödemflüssigkeit durchtränktes Bindegewebe isoliert. Die Zeichen und der formale Verlauf der Atrophie sind hier sehr deutlich zu sehen, d. h. die Umwandlung in feinfaseriges Bindegewebe, dabei kann in den Zellen noch eine vereinzelte Fettkugel liegen, oder aber die Kerne enthalten noch Fettkügelchen. Viele atrophische Fettzellen lassen in der Peripherie der verkleinerten Fettkugel nach mehreren Richtungen kleine faserige Ausläufer erkennen, die mit anderen Fasern in Verbindung stehen. Sehr deutlich ist hier auch an einzelnen Zellen der Austritt der Fettkugel des Kerns unter Bersten der Zellmembran zu sehen. Dabei scheint es, als ob ein Teil der Kerne zugrunde ginge, indem nur schlecht gefärbte Fragmente zu sehen sind. Des weiteren sieht man hier wieder vereinzelt in der Peripherie der atrophischen Läppchen jene großen runden Zellen mit großem bläschenförmigen Kern, ferner kleine Lymphocyten und ihre Abkömmlinge, vereinzelt auch rote Blutkörperchen, stellenweise auch einen multinukleären Leukocyt.

Das Ödem scheint mir hier der Ausdruck in erster Linie von allgemeinem Marasmus auf Grund chronischer ausgedehnter Tuberkulose, sodann in zweiter Linie die Folge von Herzinsuffizienz zu sein.

Fall XIX. 32jährige Frau: Tod an Sepsis nach Placentarinfektion. Die Haut der Extremitäten war überall ödematös, sie enthielt zahlreiche rote Flecken und mit trüber Flüssigkeit gefüllte Blasen. Beim Einschneiden in die ödematöse Haut entleerte sich trübe Flüssigkeit.

Hautstück vom rechten Unterschenkel: Das Epithel weist Quellung, vereinzelt auch Vakuolenbildung in den Zellen des Stratum granulosum auf. Zwischen ihm und dem Bindegewebe sieht man überall kleine Vakuolen, welche die Trennung derselben von der Cutis einleiten; an verschiedenen Stellen ist diese in Form kleiner mit feinkörniger Masse gefüllter Blasen vollzogen. Die Papillen sind verbreitert, die Fasern gelockert. Die Bindegewebskerne sind schlecht gefärbt. Zwischen und auf den Fasern

liegen kleine und protoplasmareichere größere Lymphocyten, besonders in der Umgebung der mäßig mit Blut gefüllten Kapillaren, ferner multinukleäre Leukocyten. Die Bündel des Coriums haben wenig gelitten, zwischen ihnen liegen ähnliche Zellen.

Das subkutane Gewebe ist reichlicher mit Flüssigkeit durchtränkt und mit enormen Mengen von Zellen durchsetzt. Die Bündel sind auseinandergesprengt, in kurze Teilstücke zerrissen, z. T. auch zerbröckelt oder nicht mehr zu erkennen. Die Bindegewebskerne sind nur vereinzelt ganz schwach zu erkennen. Überall zwischen den Faserresten liegt eine feinkörnige geronnene Masse, in der die freien Zellen liegen. An einigen Stellen sieht man nur noch eine feinkörnige homogene Masse. Die Gefäße sind ziemlich stark mit Blut gefüllt.

Die freien Zellen sind größtenteils ein- und vielkernige Leukocyten, sie zeigen vielfach Absterbeerscheinungen. Die einkernigen scheinen sich auf Kosten der untergegangenen Gewebssubstanz vergrößern zu können, wenigstens scheinen mir in diesem Sinne enorm große rundliche Zellen mit großen Kernen gedeutet werden zu müssen. Einige davon sind auch länglich mit länglichem großen Kern. — Ob es infolge Untergangs der Fasern möglich ist, daß die Bindegewebskerne mit dem undifferenzierten Protoplasmarest als widerstandsfähigere Gebilde sich isolieren und rundliche Gestalt annehmen können, wage ich nach den vorliegenden Präparaten nicht zu entscheiden, möglich ist es, doch nicht sehr wahrscheinlich. — Im Fettgewebe sieht man die gleichen zelligen Elemente frei zwischen den Fettzellen, daneben auch rote Blutkörperchen und kleine Lymphocyten. Manche Fettzellen sind zerfallen, und ihre Stelle ist von Exsudatzellen eingenommen. In den tieferen Schichten des subkutanen Gewebes sieht man relativ viel kleine Lymphocyten und rote Blutkörperchen. Jene fallen sofort durch ihren kleinen intensiver gefärbten Kern auf.

Überall im Gewebe sieht man, am reichlichsten in den am stärksten geschädigten Gewebsteilen, Streptokokken.

Es handelt sich in diesem Falle um eine zweifellos hämatogene Verschleppung von Streptokokken in die Gefäße, zunächst des subkutanen Gewebes, Austritt derselben in das Gewebe und Weiterverbreitung auf dem Wege der Lymphspalten.

Fall XX. 37jährige Frau: Phlegmone des linken Unterschenkels von einer Wunde ausgehend; in der Haut desselben mehrere längliche mit Eiter belegte Einschnitte. Das subkutane Gewebe und die Muskulatur mit eiterigen Massen durchsetzt, bienenwabenartiges Aussehen. Sarkom der Schilddrüse mit Pleurametastasen.

Hautstück aus dem linken Unterschenkel: Das Epithel ist niedrig. Es ist nicht verändert bis auf leichte Quellung und wenige Vakuolen in den Zellen des Stratum lucidum. Doch ist es stellenweise stark in die Höhe gehoben, indem die Papillarkörper sehr stark ödematös durchtränkt und verbreitert erscheinen. Das Corium ist sonst wenig verändert, wodurch dieses Verhalten der Papillarkörper noch auffälliger wird. Man sieht nämlich im gefärbten Präparat an ihrer Stelle von feinsten Fäserchen und einigen Zellen unterbrochene ungefärbte Partieen. Die Fäserchen sind zum größten Teil Fibrin und die Zellen teils Leukocyten teils Lymphocyten, längs der Epithelzapfen liegen vereinzelt kleine Bindegewebsfasern. Es handelt sich also in Wahrheit zunächst um Abhebung des Epithels, und zwar jeweils nur in genau einer Papille entsprechenden Strecken. Die elastischen Fasern, Gefäße

und bindegewebigen Bestandteile sind zum größten Teil deutlich an der Basis der Blase in normaler Anordnung zu sehen. Vereinzelt ziehen aber auch mitten hindurch kleine Bindegewebsfäserchen mit Kernen. In solchen Fällen handelt es sich dann mehr um ein wirkliches Ödem des Papillarkörpers (vgl. Fig. 1 p. 468).

Das derbe Coriumgewebe ist nur in der Umgebung der Gefäße etwas gelockert. Diese sind sehr stark dilatiert und strotzend mit Blut gefüllt. In der Umgebung sieht man Leukocyten, uni- und multinukleäre, und große und kleine Lymphocyten. In den tieferen Schichten finden sich auch zwischen den Bündeln Exsudatzellen. Diese bilden den Übergang in das subkutane Gewebe, welches enorm dicht mit Zellen durchsetzt ist. Das Bindegewebe ist kaum zu sehen, verwaschen gefärbt, z. T. im Zerfall begriffen. Die Kerne sind kaum erkennbar. Manche Gewebspartieen sind in eine detritusartige Masse umgewandelt, in der man schwer Andeutungen von Zellkernen erkennt. Das Fettgewebe ist auch zellig infiltriert, viele Fettzellen sind zugrunde gegangen und ihr Raum von Eiterzellen eingenommen.

An einzelnen Stellen finden sich auch reichlich ausgetretene rote Blutkörperchen.

Die Wand eines größeren Gefäßes ist ebenfalls zellig infiltriert.

Die Exsudatzellen sind ein- und mehrkernige Leukocyten, erstere z. T. auch in stark verbreitertem gequollenen Zustand, sie weisen vielfach auch Zeichen von Zerfall auf. Kleine Lymphocyten mit unregelmäßig gestaltetem Protoplasma finden sich fast nur im wenig alterierten Corium.

Die elastischen Fasern sind im Bereich der Subcutis fast ganz verloren gegangen, doch sieht man deutlich, daß sie sich etwas länger zu behaupten wissen, als die Bindegewebsfasern. Im Corium sind sie sehr schön erhalten.

Die Gefäße enthalten abnorm reichlich ein- und mehrkernige Leukocyten, aber auch Lymphocyten.

Das ganze subkutane Gewebe ist dicht durchsetzt von Streptokokken, stellenweise geradezu in Reinkultur. Corium mit Papillarkörpern sind nahezu frei von ihnen. Daneben sieht man auch feinkörnige fibrinöse Massen.

Die Infektion hat sich hier in dem lockeren Gewebe der Subcutis längs der Gewebsspalten ausgedehnt, nur das lockere Gewebe des Papillarkörpers mit seinen Kapillarschlingen beteiligte sich noch intensiver am Entzündungsprozeß und führte zur Abhebung des Epithels im Bereich der einzelnen Papillen.

Fall XXI. Geisteskranke Frau in mittleren Jahren: Tod an Sepsis. Septische Milzschwellung, septische Schwellung von Leber, Nieren; punktförmige Hämorrhagieen in den serösen Häuten und an der Haut der Arme, Ödem der Haut der unteren Extremitäten. Beim Einschneiden entleert sich wenig klare Flüssigkeit, kein Eiter.

Hautstück vom rechten Unterschenkel: Das Epithel zeigt stellenweise undeutliche Färbung der Kerne, zwischen ihm und dem Bindegewebe sieht man hier und dort kleine Flüssigkeitsansammlungen, durch die dasselbe abgehoben ist. Das Corium und das subkutane Gewebe scheinen nur wenig verändert, nur an einzelnen Stellen des Coriums wie des subkutanen Binde- und Fettgewebes ist das Bindegewebe stark verbreitert, gequollen, zeigt homogenes verwaschenes Aussehen, die zugehörigen Kerne sind kaum zu sehen. Die Gefäße sind gruppenweise, d. h. nach kleinen Gefäßbezirken erweitert und stark mit Blut gefüllt, während die übrigen Gefäße kollabiert,

fast blutleer sind, und zwar sowohl im Corium wie in der Subcutis, besonders im Fettgewebe. Diesen Bezirken entsprechen ungefähr auch die Veränderungen des Bindegewebes.

Auffällig ist, daß die Kerne sich in den betr. Partieen sehr intensiv färben, daß ferner nirgends, weder in der Nachbarschaft der Gefäße noch sonst wo im Gewebe, Zellansammlungen zu sehen sind.

Starke Vergrößerung: Zwischen Epithel und Bindegewebe des Coriums liegt an einzelnen Stellen ein in feinsten Körnchen geronnenes Exsudat, vereinzelt in Form und Größe kleiner Blasen. Darin findet man fast durchweg keine zelligen Elemente. Nur in einer sah ich ein paar Lymphocyten mit dunklen kleinen Kernen. Über diesen Exsudationen ist das Epithel verwaschen gefärbt, die Kerne der Basalzellen sind geschrumpft, intensiv gefärbt, oder nehmen kaum mehr Farbe an, die Zellen des Stratum granulosum sind stark gequollen, auch zerfallen, von Vakuolen durchsetzt. In einer Blase, auf der Höhe derselben, sind die Basalzellen anscheinend unter dem Schutz von einigen dicht anliegenden Lymphocyten gut erhalten, während die übrigen vom Exsudat bespülten Zellen kaum mehr gefärbt sind.

Die Bindegewebsfasern des Coriums und der Subcutis, welche ödematös verbreitert sind, weisen nur ganz vereinzelt Erscheinungen von Aufsplitterung auf, meist sind sie im Zerfall in feinste Körnchen begriffen, die übrigen Fasern sehen an den von Gewebsflüssigkeit bespülten Stellen etwas zackig, wie angefressen aus. Die Kerne sind geschrumpft, intensiv gefärbt, Kernstruktur, Kernkörperchen sind nicht zu erkennen. In obigen ödematösen Bezirken sind sie kaum noch nachweisbar. Auch die Kerne des Fettgewebes sind teilweise intensiver gefärbt und etwas geschrumpft, ein Teil sogar zerfallen. In den Läppchen sieht man auch breitere homogen verwaschen gefärbte Partieen, in denen kleine rundliche vakuolenartige Gebilde liegen. Sie entsprechen zugrunde gegangenem Fettgewebe. Die elastischen Fasern bieten ganz vereinzelt in den stark veränderten Bindegewebspartieen Zeichen von feinbröckligem Zerfall, auch scheinen sie daselbst schon etwas reduziert.

Freie Zellen finden sich in der der Norm entsprechenden Zahl ganz vereinzelt als kleine Lymphocyten in der gefäßreichen papillären Coriumschicht, daneben auch ein unregelmäßig gestalteter Lymphocyt; ebenso im Fettgewebe, hier liegen auch stellenweise einige rote Blutkörperchen. Nirgends findet man pathologische Zellansammlungen, weder Lymphocyten, noch Leukocyten.

Die großen Gefäße sind stark mit Blut gefüllt, die kleineren und die Kapillaren dagegen nur in beschränktem Maße, entsprechend dem Versorgungs- und Verzweigungsgebiet kleiner Gefäße, besonders deutlich im Fettgewebe. Die bluthaltigen Gefäße lassen deutlich erkennen, daß die Endothelzellen starke Zeichen von Pyknose, z. T. sogar Zerfallserscheinungen bieten, während dies bei den blutleeren Gefäßen und Kapillaren nicht der Fall ist. Sehr wichtig scheint mir ferner, daß auch die weißen Blutkörperchen, Leukocyten und Lymphocyten, innerhalb der Gefäße deutliche Kennzeichen der Pyknose und des Zerfalls bieten. Auch die roten Blutkörperchen scheinen geschrumpft und zeigen Stechapfelformen.

Im Corium und im subkutanen Gewebe, aber auch in einzelnen Gefäßen sah ich deutlich Streptokokken, ein kleines Gefäß war ganz von ihnen ausgegossen.

In diesem Falle handelt es sich sicher um ein entzündliches Ödem bei rasch tödlich verlaufener Sepsis. Die auffallende Tatsache, daß keine entzündlichen Exsudatzellen aus den Gefäßen ausgetreten sind, erklärt sich daraus, daß die äußerst virulenten Bakterien resp. ihre enorm giftigen Toxine am

Orte ihres Auftretens direkte Zellnekrose verursachten, im Gefäße also Tod der Blutelemente, also auch Verlust ihrer aktiven Beweglichkeit, und der Gefäßwandzellen. Die embolische Verschleppung der Bakterien erklärt es auch, warum nur einzelne Gefäßbezirke zunächst befallen wurden, andere nicht, denn man muß bedenken, daß es sich ja um die frischesten Stadien des entzündlichen Ödems handelt. Diese Schädigung war die Ursache der Aufhebung des Gefäßtonus, der Dilatation und der flüssigen Exsudation und des Austrittes roter Blutkörperchen.

Die im vorhergehenden beschriebenen Fälle sind also kurz wiederholt folgende. Fall I betrifft ein Ödem bei allgemeinem Marasmus und Herzmuskelschwäche ohne Klappenerkrankungen, Fall II, ein lokales Stauungsödem des rechten Oberarms bei vollständiger Verlegung der betreffenden Lymphgefäße und Kompression von Gefäßzweigen durch metastatische Karcinommassen. Im III., IV., VI. und VIII. Fall handelt es sich um Stauungsödeme bei Mitralstenose und -insuffizienz, bei III. und VIII. bei gleichzeitiger Aorteninsuffizienz und -stenose. Beim V. und VII. Fall war die Ursache des Ödems die Insuffizienz des dilatierten und hypertrophierten rechten Herzens. Der IX. Fall gibt ein Beispiel eines lokalen Stauungsödems der Innenseite des rechten Oberschenkels als Folge einer Venenthrombose.

Ferner kamen zur Beobachtung: ein Fall (X) von akuter hämorrhagischer Nephritis, vier Fälle (XI bis XIV) von chronisch parenchymatösen Nephritiden kompliziert durch Ödem der Haut. Fall XV stammt von einem Ödem bei typischer interstitieller Nephritis mit starker Herzhypertrophie, Fall XVI von einem weniger hochgradigen Fall von interstitieller Nephritis.

Fall XVII bezieht sich auf ein Hautödem bei akuter Miliartuberkulose, XVIII auf ein solches bei chronischer Tuberkulose mit ausgebreiteter Beteiligung der Lymphdrüsen.

Die letzten Fälle XIX bis XXI betreffen Untersuchungen phlegmonös veränderter Haut und eines Hautödems bei allgemeiner Sepsis ohne eiterige Prozesse.

Die verschiedensten Lebensalter sind berücksichtigt, von einem Kind von 1 Jahr 8 Monaten bis zu einem Greis von 90 Jahren. Die meisten Fälle beziehen sich auf das Alter zwischen 30 und 50 Jahren.

Die Dauer der ödematösen Durchtränkung variiert von einigen Tagen bis zu vielen Monaten.

Alle die verschiedenen untersuchten Ödemformen haben gewisse regelmäßig wiederkehrende Merkmale, welche in dem Bau der Haut und des Unterhautzellgewebes, besonders in der Anordnung der Gefäße begründet sind.

In der normalen Haut unterscheidet man bekanntlich die Epidermis, die Oberhaut, von dem Corium, der Lederhaut, und dem subkutanen Gewebe. Die Oberhaut besteht aus dem Stratum corneum, dem Stratum

lucidum, das jedoch nur an wenigen Stellen deutlich ausgeprägt ist, dem Stratum granulosum und dem Stratum germinativum, die Lederhaut aus dem papillentragenden oberflächlichen Stratum papillare und dem tiefergelegenen Stratum reticulare. Die feinen sich durchflechtenden Fasern der papillaren Schicht gehen allmählich in die dicken groben sich spitzwinklig überkreuzenden Bündel der retikulären Schicht über, die im allgemeinen der Oberfläche parallel verlaufen. Das subkutane Gewebe setzt sich aus einem Netz lockerer Bindegewebsbündel zusammen, welche je nach dem Ernährungszustand verschieden reichliche und große Fettläppchen enthalten.

Die elastischen Fasern durchsetzen das Bindegewebe in allen Schichten, sie verlaufen ungefähr parallel den Bindegewebsfasern. Im Stratum reticulare des Coriums sind sie stark und voluminös, in der papillären Schicht zarter; sie bilden an der Basis der Papillen ein System von Arkaden, von dem aus pinselförmig feinste Fäserchen dem Epithel zustreben. Im subkutanen Gewebe liegen entsprechend dem Bindegewebe verschieden dicke Fasern. Auch in den Fettläppchen sieht man deutlich feine elastische Fasern.

Im Corium liegen die Knäueldrüsen, die Haarbälge mit den Balgdrüsen, glatte Muskelfasern und nervöse Elemente, welche in der Subcutis als deutliche Nervenbündel verlaufen.

Die Arterien steigen von der Tiefe des subkutanen Gewebes in die Höhe. Ihre Äste anastomosieren miteinander. Sie bilden in der unteren Coriumschicht das kutane Flächennetz. Von diesem zweigen sich Kapillarnetze zum Fettgewebe und zu den Schweißdrüsen ab. In der papillären Coriumschicht liegt ein zweites Flächennetz, das subpapilläre Netz. Feine Gefäße entsenden kleine Zweige zu den Papillen, zu den Haarbälgen und Talgdrüsen. Die aus den Arterien entspringenden Venen bilden manchmal ein doppeltes Flächennetz unterhalb der Papillen, die sich sammelnden Stämmchen verbreiten sich wieder netzartig in der unteren Coriumschicht, in das die Venen aus den Fettläppchen und aus der Umgebung der Drüsen einmünden. Aus einem weiteren subkutanen Netz entspringen dann die großen subkutanen selbständigen Venen.

Die Lymphgefäße breiten sich in feinen Röhrchen und engen Maschen flächenhaft in der papillären Coriumschicht unterhalb des Blutgefäßnetzes aus; ein zweites weitmaschiges Lymphgefäßnetz findet sich im subkutanen Gewebe. Um die Talgdrüsen und Schweißdrüsen liegen ebenfalls reichliche Lymphgefäße.

In der Umgebung der Gefäße und der Drüsen ist das Gewebe lockerer gebaut.

Die zelligen Elemente sind einmal die Epithel-, Bindegewebs- und Fettzellen in ihren bekannten Formen, sodann aber auch freie eingelagerte Zellen. In der Umgebung der kleinsten Gefäße, also hauptsächlich in der papillären Coriumschicht, um die Drüsen und im Fett-

gewebe, sieht man stets eine geringe Anzahl von Zellen, die mit den kleinen Lymphocyten morphologisch identisch sind, selten liegen sie vereinzelt auch in weiterer Entfernung von den Gefäßen. Daneben sieht man auch protoplasmareichere Zellen, deren Protoplasma z. T. unregelmäßig begrenzt ist, und deren Kerne teilweise etwas größer und unregelmäßig konturiert sind, doch unterscheiden sie sich deutlich immer noch durch die Kleinheit und die dunklere Färbung ihrer Kerne von den Bindegewebszellen. Ferner finden sich noch zerstreut zwischen den Bündeln, besonders in den gefäßreichen Schichten, auch in den adventitiellen Gefäßscheiden, eigenartige Zellen mit rundlichem oder gestrecktem Kern, der kleiner und etwas intensiver gefärbt ist als der Kern der Bindegewebszellen, und mit länglichem, z. T. lang ausgezogenem Protoplasmaleib. Dieser besteht aus feinen krümligen Massen, die Vakuolen und Pigment enthalten können. Die einzelnen Zellen stehen nie untereinander in Verbindung. Sie zeigen manchmal Erscheinungen von Abschnürung kleiner Protoplasmateilchen. Es sind die Ranvier'schen Clasmatocyten. Ranvier leitet sie mit Bestimmtheit von den kleinen Blutlymphocyten ab. Schließlich sind noch die Ehrlich'schen Mastzellen zu erwähnen, rundliche oder polygonale oder, wie mir scheint, meist ähnliche Zellformen wie die Clasmatocyten, die sich durch metachromatisch rotviolette Färbung bei Anwendung von Methylenblau auszeichnen. Sie liegen ungefähr in gleicher Ausbreitung wie die Klasmatocyten, am zahlreichsten in der papillären Coriumschicht, in der Umgebung der Drüsen und im Fettgewebe, ebenso auch in der Adventitia der Gefäße. Auch sie stammen wahrscheinlich von den kleinen Lymphocyten ab.

Wenden wir uns nun zu den Veränderungen der ödematös durchtränkten Haut.

Die Haut erleidet unter der ödematösen Gewebsdurchtränkung zunächst eine Volumszunahme, verbunden mit stärkerer Spannung der Oberfläche. Bald wird dieselbe glatt, glänzend, blaß, stark gespannt. Druck mit der Fingerkuppe hinterläßt eine längere Zeit bestehende Delle. Die Haut hat also einen großen Teil ihrer Elastizität eingebüßt. An einzelnen Stellen kann die Epidermis in Form einer Blase mit klarem Inhalt abgehoben werden. Beim Einschneiden entleert sich mehr oder weniger reichlich klare, selten leicht opaleszierende Flüssigkeit. Das lockere Bindegewebe sieht gallertartig aus. Die chemische Zusammensetzung der Flüssigkeit ist eine sehr wechselnde, worauf hier nicht weiter eingegangen werden soll. Bei hochgradiger Stauung mit enormer allgemeiner venöser Gefäßfülle kann die Haut auch etwas cyanotisch aussehen. Bei schweren akut entzündlichen Prozessen ist die Haut schmerzhaft gerötet; die Flüssigkeit ist getrübt, ev. eiterig.

Die histologische Untersuchung lehrt nun, daß die ödematöse Gewebsdurchtränkung stets im subkutanen Gewebe ihren Anfang nimmt. Das Gewebe wird durch die Flüssigkeit ausgedehnt. In zweiter Linie kommt es

zu Flüssigkeitsaustritt in der papillären Coriumschicht, doch ist der Grad der Beteiligung hier ein sehr wechselnder. Stärkere Auflockerung sieht man alsbald auch in der Umgebung der Schweißdrüsen und längs der das Corium durchziehenden Gefäße, also an den normal schon von lockererem Gewebe gebildeten Teilen. Die Fasern werden in den ödematösen Bezirken aus der ursprünglichen Richtung gebracht, sie verlaufen stärker geschlängelt, schließlich wirr durcheinander. Das derbe Gewebe der retikulären Coriumschicht leistet lange erfolgreichen Widerstand; zwar werden die Gewebsspalten zwischen den Bündeln bald verbreitert, doch die Bündel selbst behalten ihre Richtung und derbe kompakte Beschaffenheit. Schließlich, bei starken Graden des Ödems, dringt die Flüssigkeit auch in die Bündel ein; sie werden verbreitert, und ihre Zusammensetzung aus feinen Fasern tritt deutlich zutage; zum Teil können sie in feine Fasern ganz aufgesplittert werden. Eine vollständige Desorganisation und Aufsplitterung der derben Coriumbündel habe ich nicht beobachtet. Der Grund dafür scheint in der Resistenz der starken elastischen Fasern dieser Coriumschicht zu liegen. Da wo das Gewebe feinfaseriger ist, bleiben die einzelnen Fasern zunächst in Zusammenhang und bilden ein lockeres weitmaschiges Gewebe. Schließlich aber lösen sich einzelne aus dem Faserverbande, die Enden rollen sich auf, und die einzelnen Fibrillen mit Bindegewebszellen schwimmen förmlich in der Ödemflüssigkeit.

Die elastischen Fasern erfahren in ihrem Verlauf und der gegenseitigen Anordnung dieselben Veränderungen, wie die Bindegewebsfasern. Aufsplitterung der dickeren Fasern in fibrilläre Bestandteile sieht man dagegen nirgends. Nur selten sieht man stark geschlängelte aufgerollte freie Fäserchen, die dickeren Fasern, wie sie in der retikulären Coriumschicht vorkommen, leisten den umordnenden Druck der Flüssigkeit lange Widerstand. Vermöge der elektiven Färbbarkeit geben die elastischen Fasern einen sehr guten Überblick über die Verteilung und den Grad des Ödems.

Erreicht der Flüssigkeitsaustritt sehr hohe Grade, so kann es zur Abhebung der Epidermis in Form von kleinen oder größeren Blasen kommen.

Bei der ödematösen Gewebsdurchtränkung sind begreiflicherweise die Wechselbeziehungen zwischen Blut- und Lymphstrom erheblich gestört. Die Folge ist Stauung in den Lymphgefäßen und Dilatation derselben. Besonders bei mäßigen Graden von Ödem ist dies deutlich zu sehen.

Etwas wechselnd ist das Bild der Blutgefäßfüllung. Konstant sind die venösen Gefäße des subkutanen Gewebes und die Kapillaren des Fettgewebes in geringererm oder stärkerem Grade dilatiert und mit Blut gefüllt. Die Füllung und Dilatation der corialen Gefäße ist eine sehr wechselnde. Einmal ist das ganze Gefäßsystem des Coriums prall

mit Blut gefüllt, andere Male sind nur wenige Kapillaren stärker gefüllt, oder die Gefäße scheinen eher etwas kollabiert.

Der Grund dieser Verschiedenheit dürfte wohl mit in Folgendem liegen. Die Dilatation der venösen Gefäße ist eine rein mechanische, bedingt durch die Stauung des Blutes, sie wird um so leichter zustande kommen, je geringer der Widerstand von seiten der Gefäßwand ist. Der Gefäßwandwiderstand der kleinsten Gefäße wird nun wesentlich beeinflußt durch die Beschaffenheit des umgebenden Gewebes, er ist größer bei den Gefäßen des Coriums, kleiner bei denen des subkutanen Gewebes, denn auch in der papillären Coriumschicht ist das die Gefäße umgebende Gewebe weit fester gefügt, als im subkutanen Gewebe. Die Fettzellen scheinen keinen nennenswerten Einfluß auf die Festigung der Gefäßwände auszuüben. Die Folge ist, daß zunächst die subkutanen Gefäße eine Dilatation erfahren. Die mangelhafte Blutzirkulation bedingt eine Schädigung der Gefäßwandzellen. Die Ödemflüssigkeit tritt dort zunächst aus. Dazu kommt aber noch ein zweiter Faktor, nämlich der Druck des Blutes selbst. Bei schwachem Herzen ist der Blutdruck gering, die Versorgung der distalen Körperpartieen mit Blut schlecht, das Blut kann nur ungenügend in dieselben eingepumpt werden. Die Zirkulation ist daher in den distal gelegenen Kapillargebieten eine schlechtere als in den mehr proximalen. Kommt es nun zu Stauung im venösen Gebiet, so wird diese sich zunächst in diesen proximalen Teilen, angewandt auf die Haut, in der Subcutis, bemerkbar machen. Handelt es sich aber um ein kräftiges, eventuell hypertrophisches Herz, so ist der Blutdruck ein höherer, die Blutversorgung auch der distalen Partieen eine gute. Kommt es hier zu Stauungserscheinungen, so werden sich diese im ganzen Kapillargebiet bemerkbar machen können, solange eben der arterielle Blutdruck eine gewisse Höhe beibehält. Man wird daher am ehesten bei kurze Zeit bestehenden Insuffizienzerscheinungen eines kräftigen Herzmuskels pralle Füllung sämtlicher Hautgefäße erwarten dürfen. Besteht die Insuffizienz längere Zeit, erlahmt der Herzmuskel mehr und mehr, so kann nach dem oben Gesagten die starke Füllung der distalsten Kapillargebiete wieder zurückgehen. Dazu kommt, daß bei längere Zeit bestehender Herzinsuffizienz die Ernährung erheblich leiden, die Blutmenge abnehmen kann.

Auch lokale Gefäßwandveränderungen im Sinne von sklerotischer Verdickung spielen wohl auch ab und zu eine Rolle. Beim entzündlichen Ödem sind auch die arteriellen Gefäße meist prall mit Blut gefüllt. Die Gefäßfüllung betrifft das ganze entzündlich-alterierte Gebiet. Infolge der Dilatation der kleinen arteriellen Gefäße und Kapillaren ist der Kapillardruck erhöht, die entzündliche Exsudation erfolgt stürmischer, die austretende Flüssigkeit steht unter höherem Druck. Daher kann es hier auch schon bei frischen entzündlich ödematösen Prozessen zur Abhebung der Epidermis kommen.

Bei den schlechten Zirkulationsverhältnissen ist natürlich die Ernährung des Gewebes eine schlechte. Dies kommt denn auch bei jedem längere Zeit dauernden Ödem durch die Zeichen einer langsam fortschreitenden Atrophie zum Ausdruck. Am deutlichsten prägt sich dies am Fettgewebe und den epithelialen Gebilden aus. Auf die Frage, ob sekundäre Wucherungsvorgänge eine Rolle spielen, soll später eingegangen werden.

Eine weitere konstante Erscheinung bei dem Ödem der Haut ist die Vermehrung des Zellgehaltes der Gewebe durch das Auftreten von freien Zellen. Es sind dies rote Blutkörperchen und kleine Lymphocyten, sowie Abkömmlinge dieser, bei gewissen Formen, namentlich den akut entzündlichen, auch ein- und mehrkernige Leukocyten.

Ich gehe nun zur Beschreibung der besonderen durch das Odem bedingten Veränderungen der Gewebsteile über.

Das Epithel.

Das Epithel leidet bei allen Odemformen, die nicht mit ausgesprochen entzündlicher Gewebsdegeneration verbunden sind, nicht in irgendwelcher besonderen Weise. Es kann in Form von Blasen abgehoben werden. Bei langem Bestand kommt es zu Verschmälerung und Abflachung desselben durch Atrophie eines Teiles der Epithelzellen. Zum großen Teil ist diese Atrophie aber nur der lokale Ausdruck der allgemeinen die Zirkulationsstörung begleitenden Ernährungsstörung. Einmal sah ich geringe Quellung und Vakuolenbildung im Protoplasma der Zellen des Stratum germinativum (vgl. Fall VI), doch ist dieser Befund, wie erwähnt, wohl auf leichte traumatische Einwirkung zurückzuführen.

Bei entzündlichem, mit Gewebsdegeneration verbundenem Ödem dagegen sieht man deutlich, daß die Kerne und Zellen schrumpfen und ihre Färbbarkeit verlieren. Flüssigkeit dringt in Form von Vakuolen in das Protoplasma, selbst auch vereinzelt in den Kern ein. Am deutlichsten sind diese Veränderungen in den basalen Zellen und denen des Stratum granulosum. Die Zellen können lange ohne zu zerfallen im Verbande bleiben, wenn nämlich die entzündungserregende Ursache nicht im Epithel selbst ihren Sitz hat. Ist dies der Fall, so geht das Epithel an der betreffenden Stelle unter Ansammlung von Leukocyten in bekannter Weise zugrunde. Hervorzuheben ist, daß die Zellen des Stratum granulosum als die labilsten Elemente am schnellsten zerfallen. Dieselben können zu den Seiten eines kleinen Eiterherdes eine ganze Strecke weit degeneriert sein. Kommt zu einem bestehenden nicht entzündlichen Ödem eine ektogene Infektion hinzu, wie in Fall IX, so dringt die Flüssigkeit aus den bindegewebigen Hautschichten in die geschädigten Epithelzellreihen ein. Es kann so zu einem flächenhaften partiellen entzündlichen Ödem

des Stratum granulosum kommen unter leichter Abhebung der darüberliegenden Schichten. Auffallend ist, daß dabei gern die Flüssigkeit auch zwischen die eigentliche Hornschicht und die Lage der platten Zellen eindringt, so daß unter Umständen zwei getrennte flächenhafte Ödemlagen auf gewisse Strecken hin, gleichsam wie zwei flache Blasen, sich ausbreiten.

Das Epithel kann auch schon in frischen Stadien des entzündlichen Ödems, besonders bei phlegmonösen Prozessen, in Form von Blasen abgehoben werden. Gewissermaßen als Einleitung dazu sieht man zwischen Bindegewebe und Epithel kleine Flüssigkeitstropfen.

Unter Umständen betrifft die Schwellung nur die einzelnen Papillen; wobei sich in der Flüssigkeit fädiges Fibrin abscheiden kann (Fig. 1 b).

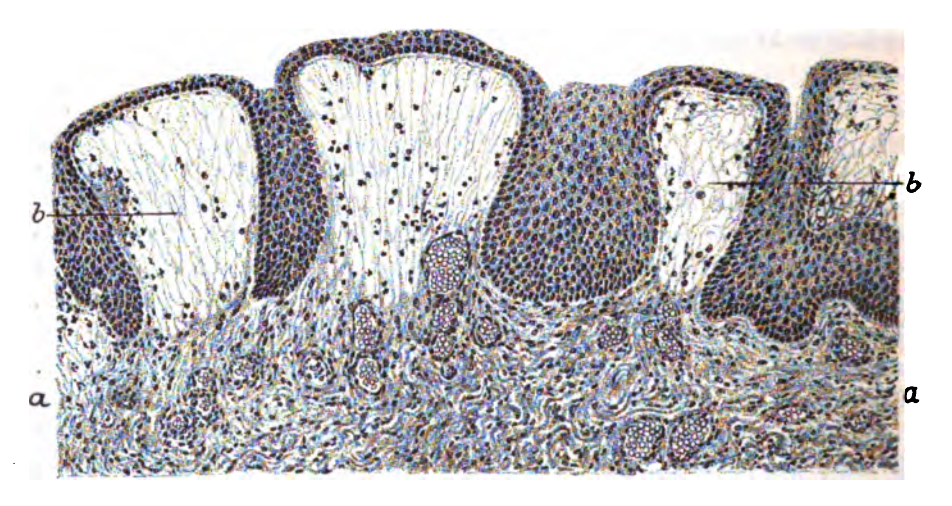


Fig. 1.

Ödem des Papillarkörpers mit Fibrinabscheidung und mit Abhebung des Epithels bei Phlegmone des Oberschenkels. *a* Coriumgewebe mit prall gefüllten Blutgefäßen, *b* entzündliches Exsudat in und über dem aufgequollenen Papillarkörper mit fädigem Fibrin und Leukocyten.

Die von unten in die hellen, Exsudat enthaltenden Räume eintretenden Bindegewebsfibrillen verlieren sich gewöhnlich sehr bald. Es ist danach schwer zu bestimmen, welcher Anteil des Exsudates in den Papillen, welcher über denselben liegt.

Das Bindegewebe.

Das Bindegewebe besteht aus den eigentlichen Bindegewebszellen und der faserigen Grundsubstanz. Die derberen Bündel sind verhältnismäßig zellarm. Die charakteristischen ovalen oder länglichen mit ein oder zwei Kernkörperchen versehenen Kerne sind meist deutlich von einem Hof undifferenzierten Protoplasmas umgeben. Bei geeigneter Färbung,

z. B. mit Methylenblau, sieht man deutlich die unregelmäßige polygonale oder längliche, oft mit flügelförmigen Fortsätzen versehene Form des Protoplasmas. Die Zellen scheinen oft den Fasern nur anzuliegen. In van Gieson-Präparaten hebt sich der mehr gelblich gefärbte undifferenzierte Protoplasmarest deutlich von den rot gefärbten Fasern ab.

Beim Ödem ohne stärkere entzündliche Veränderungen werden die Fasern zersplittert, die Bündel z. T. in ihre fibrillären Bestandteile aufgefasert, die einzelnen Fasern also isoliert, mit ihnen auch die Zellen, so daß man sie in bezug auf Form und gegenseitige Beziehung gut verfolgen kann. Dabei zeigt sich, daß jede noch so verschieden gestaltete Bindegewebszelle im ausgebildeten Bindegewebe stets sich in eine oder mehrere Fasern fortsetzt. Dieses Verhalten scheint gesetzmäßig in allen

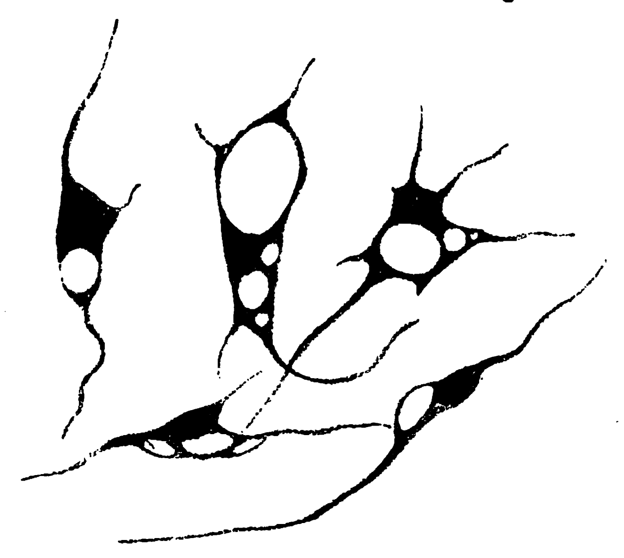


Fig. 2.
Bindegewebszellen, deren Kerne gequollen sind und deren Protoplasma von Vakuolen durchsetzt ist.

Präparaten wiederzukehren. Es gelang mir nie, eine sichere freie Bindegewebszelle außer Zusammenhang mit einer Faser nachzuweisen.

Diese Fasern sind zweifellos Bestandteile des Protoplasmas der Bindegewebszellen, sie stellen also eigentliche Zellfortsätze dar. Nur hat die protoplasmatische Substanz daselbst eine gewisse Differenzierung erfahren, die meist auch färberisch, z. B. durch Rotfärbung bei van Gieson-behandlung, deutlich wird. Diese Differenzierung zeigt sich auch darin, daß die isolierte Zelle ihre Fortsätze nicht einzieht. Ich glaube, man muß in diesem Verhalten den Beweis dafür sehen, daß die Fasern des Bindegewebes durch Differenzierung des Zellprotoplasmas entstehen und zwar in der Peripherie desselben. Durch neue Bildung von Fasern erhalten die älteren eine gewisse Selbständigkeit und können schließlich

eben infolge der faserigen Beschaffenheit den direkten Zusammenhang mit der Mutterzelle verlieren. Stets bleibt aber das letzte faserige Differenzierungsprodukt mit der Bindegewebszelle in Zusammenhang, stellt also nur einen Zellfortsatz dar.

Unter dem Einfluß des Ödems quellen die Kerne stark, und die Chromatinteilchen und die Kernkörperchen werden deutlicher sichtbar, doch kommt es nie zu Vakuolenbildung. Im Protoplasma dagegen sieht man bei einigermaßen hochgradigem Flüssigkeitsaustritt deutliche Vakuolen (Fig. 2). Sie sind teils klein, teils groß, einzeln oder zahlreich zu finden. Oft verbreiten sie sich eine Strecke weit auf die Fortsätze;

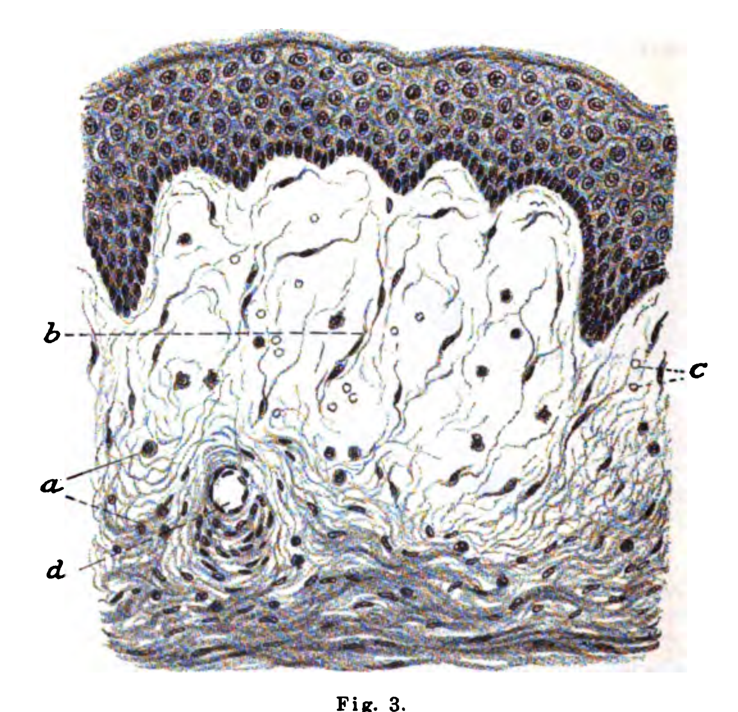


Fig. 3.
Stauungsödem des Papillarkörpers. *a* Kleine Lymphocyten, *b* Bindegewebsfasern mit -zellen, *c* rote Blutkörperchen, *d* kleines Gefäfs.

einmal sah ich an letzteren eine herniöse Ausstülpung durch einen kleinen Flüssigkeitstropfen.

Die zur Zelle gehörigen faserigen Fortsätze können, wenn sie aus dem Zusammenhang gerissen sind, etwas aufgerollt sein. Doch bleiben die Fasern lange miteinander in Verbindung und bilden dann ein feinmaschiges Netzwerk von Fasern. Am schönsten treten die feinen aufgesplitterten Fasern bei jugendlichen Individuen zutage. Ein gutes Beispiel von Auflockerung des Gewebes und von der Tatsache, daß die Bindegewebszelle stets in Zusammenhang mit einer Faser bleibt, gibt ein Fall von stärkerem Ödem des Papillarkörpers (Fall VI, Fig. 3).

Deutliche Wucherungserscheinungen, Kernteilungsfiguren, von seiten der Bindegewebskerne habe ich nicht gesehen, nur ganz vereinzelt dicht gelagerte Doppelkerne nach Art von Tochterkernen. Ob diese auf eine mit dem Ödem im Zusammenhang stehende Wucherung hinweisen, ist schwer zu sagen. Einzelne Zellen scheinen durch Atrophie zugrunde zu gehen. Vielleicht wird für diese Ersatz geschaffen. Verdichtung des Gewebes sah ich auch bei viele Monate langem Bestehen des Ödems nicht.

Diese Erscheinungen deuten klar darauf hin, daß das Bindegewebe ein spezifisch differenziertes Gewebe ist, ausgezeichnet durch eine aus dem Zellprotoplasma gebildete fibrilläre Grundsubstanz. Die Grundsubstanz kann anscheinend der Zelle gegenüber eine gewisse Selbständigkeit erlangen, denn die Zahl der Zellen entspricht durchaus nicht der Zahl der Fasern, besonders in den derberen Bündeln, doch bleibt die Zelle stets mit einem Teil der Fasern, wohl den zuletzt gebildeten, in Zusammenhang. In der Umgebung des Kerns ist stets ein undifferenzierter Protoplasmarest. Das Bindegewebe der Haut unterscheidet sich dadurch von anderen verwandten Stützsubstanzen, wie dem Knorpel und dem Knochengewebe. Bei diesen ist die Grundsubstanz fester, homogener, und die Zellen mit dem undifferenzierten Protoplasmarest haben sich von derselben isoliert und sind in Höhlen eingeschlossen.

Bei dem mit Gewebsdegeneration verbundenen entzündlichen Ödem sieht man die bekannten Pyknose- und Zerfallserscheinungen der Kerne und einen feinbröckligen Zerfall und Auflösung der Fasern.

Die elastischen Fasern.

Über das Verhalten der elastischen Fasern speziell beim nicht entzündlichen Ödem finden sich bei Unna nähere Angaben. Unna berichtet von Schwund der meisten elastischen Fasern und von Zeichen der Atrophie, verbunden mit schwächerer Färbbarkeit der übrigbleibenden Fasern, und legt auf diesen Schwund des Elastins im Gewebe großen Wert.

Von einem derartigen Schwund habe ich in keinem Fall außer bei intensiv endzündlichen Prozessen etwas bemerken können. Im Gegenteil, die elastischen Fasern erwiesen sich als sehr widerstandsfähig. Diese Widerstandsfähigkeit besonders der dicken Fasern der retikulären Coriumschicht ist es auch, die der Haut beim Verschwinden des Ödems bald die Elastizität wiedergibt und es ermöglicht, daß sie sich den mitunter gewaltigen Volumsveränderungen anpassen kann. Diesem Umstand ist es auch zum großen Teil zuzuschreiben, daß die derben Coriumbündel stets die geringste Veränderung und Desorganisation erfahren.

Die Fasern, besonders die mittelstarken und dünnsten unter ihnen, zeigen jedoch mitunter ganz charakteristische Veränderungen. Die weniger dicht liegenden Fasern im lockereren Bindegewebe zeigen wie die Bindegewebsfasern starke Verlagerung und Desorganisation, die feinsten Fasern können aus dem Zusammenhang mit anderen Fasern losgelöst werden und rollen sich stark auf, man sieht oft korkzieherartig gewundene Fäserchen (Fig. 4 c). Andere Fasern, besonders die mittelstarken und dicken Fasern quellen stark. Sie bilden auf das Zwei- oder Dreifache verbreiterte Bänder (a), die entsprechend der geringeren Dichte der spezifisch färbbaren Substanz einen helleren Farbenton annehmen. Dabei konnte ich nie mit Sicherheit eine Zusammensetzung der Fasern aus feinen Fibrillen erkennen. Die Verzweigungen der Fasern sind demnach wirklich dichotomische oder mehrfache Teilungen, von einer Aufsplitterung der Fasern kann man nicht sprechen.

Daneben sieht man meist an mittelstarken Fasern eigentümliche herniöse Vorquellungen (Fig. 4 b) von elastischer Substanz. Der Faserinhalt quillt an nachgiebigeren Stellen in Form kleiner Klümpchen über die Oberfläche vor. Die Veränderung findet sich nur auf kurze Strecken, in denen die Fasern deutlich angeschwollen sind. Manche der Elastinklümpchen sind deutlich gestielt. Die kleinen Ausstülpungen können so dicht rings um die Faser stehen, wie die Früchte einer Graminee auf dem Stengel, manchmal liegen sie nur an einer oder zwei Seiten, wieder an anderen Fasern tritt die Veränderung nur ganz vereinzelt auf. Gelegentlich bekommt man den Eindruck, wie wenn die elastische Faser eine Strecke weit senkrecht zur Faserrichtung in kleinste Segmente geteilt wäre. Ich habe auch kleine Vakuolen im Innern der Fasern beobachtet. Diese Veränderungen sprechen dafür, daß die elastischen Fasern aus einer homogenen Substanz bestehen, welche von einer membranartigen Hülle umgeben ist. Wenn diese Erscheinungen auch vermuten lassen, daß ein partieller Verlust elastischer Substanz infolge des Ödems eintreten kann, glaube ich doch nicht, daß damit der Untergang des betreffenden Faserabschnittes verbunden ist; dazu kommt, daß dieselben nur vereinzelt zu finden sind.

Die eben erwähnten Veränderungen sind andernorts schon verschiedentlich beschrieben worden, so z. B. von Juliusberg in Narben, von M. B. Schmidt in der senil atrophischen Gesichtshaut, und Jores hat die verschiedenen Formen der regressiven Veränderungen, insbesondere die Knäuel- und Klumpenbildung, zusammenfassend dargestellt. Es scheint mir aber von Interesse, betonen zu können, daß in den beobachteten Fällen diese Veränderungen wohl sicher die Folge übermäßiger Flüssigkeitsaufnahme sind, welche allerdings ihrerseits wieder eine regressive Störung der Fasern voraussetzt. Jedoch scheint mir diese nicht allein maßgebend zu sein. Die einfache Atrophie verursacht

die betreffenden regressiven Veränderungen nicht, es muß offenbar noch die stärkere Gewebsdurchtränkung mit Flüssigkeit hinzukommen.

Bei der eiterigen Entzündung verbunden mit Einschmelzung des Gewebes gehen die elastischen Fasern ebenfalls zugrunde, jedoch nicht so rasch, wie die Bindegewebsfasern. Irgendein besonderer Typus der Degeneration herrscht dabei nicht vor.



Fig. 4.
Ödematös veränderte elastische Fasern. *a* Stark gequollene und verbreiterte Fasern, *b* Fasern mit herniöser Ausstülpung des Elastins, *c* korkzieherartig gewundene freie elastische Faser. Vergr. 300.

Die Blutgefäße.

Die Blutgefäße zeigen beim nichtentzündlichen Ödem, wie erwähnt, verschiedenen Füllungsgrad. Nur bei frischem hochgradigem Stauungsödem sind sämtliche Gefäße stark mit Blut gefüllt und dilatiert, bei längerem Bestande, bei schlechter Herzkraft und heruntergekommenen Individuen, beschränkt sich die Füllung gewöhnlich auf die subkutanen venösen Gefäße. Der Inhalt besteht aus roten Blutkörperchen und weißen Blutzellen in normaler Verhältniszahl. Die Zahl der Lympho-

cyten sah ich nicht abnorm vermehrt. Dagegen fiel mir auf, daß bei starker Stauung, wobei man schon mehr von Stase reden kann, einzelne Lymphocyten protoplasmareicher waren und unregelmäßige Formen zeigten. Bei sehr schlechter Herzkraft kann es zu Stase und schließlich zu Thrombose einzelner venöser Gefäße kommen.

Manche arteriellen Gefäße zeigten Verdickungen der Intima, einmal auch Kalkeinlagerung in der Media. Die Veränderung stand in Zusammenhang mit allgemeiner Arteriosklerose. Ich glaube nicht, daß das Arteriensystem überhaupt infolge des Ödems in dieser Weise leiden kann, zumal ja gewöhnlich der Druck im Arteriensystem vermindert ist. Anders verhalten sich die venösen, auf geringen Druck eingerichteten Gefäße. Bei diesen, besonders mittelstarken Venen sieht man ab und zu Verdickungen der Wand durch Einlagerung von Bindegewebe zwischen die auseinandergesprengten Muskelfasern. Das Bindegewebe wird kernarm, sklerotisch. Ich halte dies für die Folge der unter Umständen hochgradigen Drucksteigerung. Ganz ähnliche Vorgänge sieht man ja bei varikösen Venen (vgl. Fall IV), nur gesellt sich hier meist auch noch eine Verdichtung des adventitiellen Gewebes hinzu, ferner bedingen Thrombenbildung und sekundäre Organisationsvorgänge auch Wucherungen von der Intima aus.

An allgemeiner Gefäßstauung beteiligen sich natürlich auch die Vasa vasorum in dem adventitiellen Gewebe. Durch Zellauswanderung aus denselben kann die Adventitia stellenweise von freien Zellen durchsetzt sein.

Beim entzündlichen Ödem sind besonders auch die arteriellen Gefäße stark mit Blut gefüllt. In manchen Querschnitten sieht man deutlich eine Vermehrung der Leukocyten. Meist sind es die polymorph- und vielkernigen Formen, oft aber auch die einkernigen. Dabei ist das numerische Verhältnis der beiden Zellformen ein sehr wechselndes. Vielfach sieht man auch feine Fäden von Fibrin, das sich wohl erst beim Eintritt des Todes oder kurz nach dem Tode gebildet hat, als ein Zeichen erhöhter Gerinnbarkeit des Blutes an der betreffenden Stelle.

Die Lymphgefäße.

Die Lymphgefäße erleiden beim Stauungsödem zweifellos ebenfalls eine Dilatation durch vermehrte Ansammlung von Lymphe. Die Endothelzellen können etwas quellen. Bei Verlegung der Lymphgefäße, wie in Fall II, kommt es auch zu Ansammlung von Lymphocyten und Austritt derselben in das Gewebe.

Die Stauung im Lymphgefäßsystem kann zur Vermehrung der Ödemflüssigkeit beitragen.

Drüsen, glatte Muskelfasern, Nerven.

An den drüsigen Organen, den Schweiß- und Talgdrüsen ist mir nichts Besonderes aufgefallen. Vielleicht kann man in einigen Präparaten von einer Atrophie dieser Organe sprechen, jedenfalls fehlen für das Ödem charakteristische Veränderungen.

Die glatten Muskelfasern, die Arrectores pilorum, fand ich stets unverändert.

Die Nerven sind in Form von Bündeln nur in der Subcutis anzutreffen, ihre feineren Verzweigungen habe ich nicht verfolgt. Sie enthalten im Endoneurium kleine ernährende Gefäße. Daher werden auch an ihnen die Zeichen der gestörten Zirkulation sichtbar. Die bei Gefäßstauung austretende Flüssigkeit sammelt sich gewöhnlich zwischen Endo- und Perineurium, also in der Peripherie der nervösen Elemente an. Die perineuralen Bindegewebsfasern zeigen Lockerung, die Zellen Zeichen von Quellung, auch kleine Lymphocyten und solche mit größerem Protoplasmahof habe ich in der Flüssigkeit beobachtet. Manche Nervenbündel liegen so gleichsam wie eine reife Frucht in der Schale. An den Nervenfasern selbst, deren Markscheiden durch Eisenhämatoxylin, wie erwähnt, sehr gut gefärbt werden, sah ich einige Male Quellung dieser Scheiden, die Achsencylinder selbst erschienen stets unverändert.

Die freien Zellen.

Unter freien Zellen möchte ich alle diejenigen zusammenfassen, welche nachweislich nicht mit fixen Gewebsbestandteilen der Haut zusammenhängen, also besonders nicht mit Bindegewebsfasern, und die nicht von besonderen Gangsystemen, Blut- oder Lymphgefäßen, umschlossen sind.

1. Die roten Blutkörperchen.

Nahezu in allen Fällen von Ödem entzündlicher wie nichtentzündlicher Natur gelingt es leicht, freie rote Blutkörperchen nachzuweisen. Eine Ausnahme machen nur Fall II und XXI. Sehr reichlich finden sie sich bei hochgradiger venöser Stauung, bei gewissen Formen nephritischer Ödeme und bei eiterigen Prozessen. Wie eine Gefäßstauung sich zuerst in den subkutanen Gefäßen bemerkbar macht, so treten die Erythrocyten in erster Linie aus den subkutan gelegenen Kapillaren, vor allem des Fettgewebes, aus. Sie können in Form kleiner kapillarer Blutungen im Fettgewebe und in der Peripherie desselben auftreten. Von da aus verbreiten sie sich zwischen den aufgelockerten Maschen des umgebenden Gewebes und können ziemlich weit weggeschwemmt werden. In zweiter Linie und in geringerer Anzahl kommen sie in der

Umgebung der höher im Corium gelegenen Kapillargefäße vor, zwischen den Knäueldrüsen und in der papillären Schicht. Beim Stauungsödem entspricht ihre Zahl ungefähr dem Füllungsgrad der Gefässe.

Die roten Blutkörperchen können ziemlich lange unversehrt erhalten bleiben. Dann aber verlieren sie ihre Färbbarkeit mit Eosin, nehmen mehr gelbliche Farbe an, zerfallen schließlich in feine goldgelbe Körnchen. Die Lage dieser Körnchen in Kreisscheibenform läßt noch lange ihre Entstehung erkennen. Dann zerstieben die Körnchen, werden weggeschwemmt und können von Zellen, Bindegewebs-, Fett-, lymphocytären Zellen, aufgenommen werden. Der Pigmentreichtum mancher Fettläppchen oder der Zellen in der Umgebung der Drüsen oder in den Papillen kann lange nach Ablauf des Austrittes der Erythrocyten mit Sicherheit einen Rückschluß auf ihre frühere Anwesenheit gestatten. Manche rote Blutkörperchen scheinen auch durch Auflösung zugrunde zu gehen, der Farbstoff geht dabei ebenfalls in löslicher Form in die Flüssigkeit über. Nadeln oder rhombische Kristalle habe ich nicht beobachtet. Ob dem körnigen Zerfall die Stechapfelform der roten Blutkörperchen stets vorausgeht, scheint mir ungewiß, denn ich habe dieselbe nur höchst selten beobachtet.

Die Leukocyten.

Als zweite Zellform schließe ich die Leukocyten an, über deren Herkunft aus den Blutgefäßen wohl kein ernstlicher Zweifel mehr gehegt wird. Sie wandern aktiv aus den Gefäßen aus. Man unterscheidet einkernige, polymorph- und mehrkernige Leukocyten. Vermöge der großen aktiven Beweglichkeit breiten sie sich, falls ihrer eine große Anzahl ist, sehr bald gleichmäßig im Gewebe aus und gelten dann als Zeichen für das Bestehen entzündlicher Vorgänge. Bei relativ frischer und nicht zu weit ausgedehnter Entzündung treten wesentlich nur die viel- und polymorphkernigen Leukocyten auf, bei starker, besonders bei weit verbreiteter Entzündung auch die einkernigen (vgl. Fall XV, XIX und XX).

In den untersuchten Fällen fand ich Leukocyten bei Fall III und VI, Fällen von hochgradigem Stauungsödem, jedoch nur sehr vereinzelt, in einem relativ großen Schnitt zwei oder drei. Sehr reichlich sind sie in der ödematösen Haut bei akuter hämorrhagischer Nephritis (X), weniger reichlich bei zwei subakuten Fällen (XI und XII). In zwei Fällen von chronisch parenchymatöser Nephritis sah ich sie einmal (XIII) nicht, das andere Mal nur ganz vereinzelt (XIV). Enorm reichlich fanden sie sich dagegen bei einem Fall schwerer interstitieller Nephritis (XV) mit Sekundärinfektion, weniger reichlich bei einem weniger schweren Fall (XII). Bemerkenswert ist auch ihr Auftreten bei einem Fall von Ödem bei akuter allgemeiner Miliartuberkulose. Ganz vereinzelt

konnte ich sie auch in der ödematösen Haut eines chronisch tuberkulösen Individuums nachweisen. Fall XIX und XX, als eiterig entzündliche Erkrankungen, weisen sie sehr reichlich auf. In den übrigen Fällen konnte ich sie nicht nachweisen.

Bei gleichzeitigem Vorkommen von ein- und vielkernigen Leukocyten ist die Verteilung der beiden Zellarten sehr verschieden (vgl. die Gefäße); an einer Stelle sind viel einkernige, an anderen weit mehr vielkernige, an wieder anderen ist ihre Zahl annähernd gleich. Irgendwelche Gesetzmäßigkeit besteht nicht.

Das weitere Schicksal der Leukocyten, soweit ich es verfolgen konnte, gestaltet sich so, daß die Kerne ihre Färbbarkeit verlieren und schließlich mit dem Protoplasma zerfallen. So kommt es, daß an einer Stelle, wo das akut entzündliche Stadium längere Zeit vorüber ist (vgl. Fall XV) keine Spuren von Leukocyten mehr vorhanden sind, während man noch deutlich die Zeichen des akut entzündlichen Prozesses nachweisen kann. Zeichen von Rückwanderung der Leukocyten in die Blutbahn direkt oder auf dem Umweg durch die Lymphgefäße habe ich nicht gesehen, doch kommt dies zweifellos vor, wovon Leukocyten mit Zelltrümmern beladen im Innern der Blutgefäße Zeugnis ablegen. Die große Mehrzahl der Leukocyten geht aber sicher zugrunde. Bisweilen sieht man jedoch Zeichen einer geringen weiteren Entwicklung der extravasierten Leukocyten. Die multinukleären Zellen können vereinzelt sich stark vergrößern, gewissermaßen Riesenformen annehmen. Die mononukleären (Fall XX) können sich ebenfalls stark vergrößern, das Zwei- bis Dreifache an Größe erreichen, sowohl was Kern als was Protoplasma anbetrifft. Der Kern bleibt rund oder nimmt mehr ovale längliche Form an, das Protoplasma kann unregelmäßige Form, selbst längliche, plump spindelförmige Gestalt annehmen. Ob diese Formen bleibende sind oder nicht, habe ich nicht verfolgen können. Ähnliches hat auch Schottländer beobachtet, der angibt, daß die mononukleären Leukocyten Plasmazellen ähnlich werden können.

Die Lymphocyten.

Die Lymphocyten sind kleine runde Zellen mit intensiv gefärbtem Kern und schmalem, kaum erkennbarem Protoplasmahof. Man findet sie schon normalerweise vereinzelt oder zu mehreren in der Nachbarschaft der kleinsten Gefäße des Coriums und der Subcutis. Bei allen Formen des Ödems sind sie in pathologischer Menge vorhanden. Sie liegen zunächst reichlich in der Nachbarschaft der Kapillaren und zwar in erster Linie des subkutanen Gewebes, besonders des Fettgewebes, in zweiter Linie der papillären Coriumschicht und der Umgebung der Knäueldrüsen. Sie treten gewöhnlich gemeinschaftlich mit roten Blutkörperchen aus. Nur in Fall II sah ich sie allein. Sie können aber

vor Austritt der Erythrocyten in die Erscheinung treten. Solange die Zirkulationsstörung und das Ödem fortbestehen, sieht man sie in neuer, doch nie in sehr großer Zahl auftreten. Selbst in den Fällen stärkster Anhäufung, wie in Fall II, kommt ihre Zahl nie annähernd der der Leukocyten bei akut entzündlichen, insbesondere eiterigen Prozessen gleich.

Diese Zellen zeigen nun ganz charakteristische Veränderungen, die in sämtlichen Fällen in typischer Weise wiederkehren, ob es sich um ein entzündliches oder um ein nichtentzündliches Ödem handelt, ob um ein Kind von 1 Jahr 8 Monaten oder um einen Greis von 90 Jahren, ob um ein relativ gut genährtes oder um ein hochgradig marantisches Individuum. Sowohl Kern wie Protoplasma nehmen an den Umbildungsvorgängen teil; am auffälligsten sind diejenigen des Protoplasmas.

Der Protoplasmahof wird zunächst etwas breiter, bleibt rund oder wird oval, bald auch abgerundet oder unregelmäßig polygonal. Des weiteren treten kleine, plumpe, pseudopodienartige Ausläufer auf, die sich auch in die Länge strecken können. Die ganze Zelle kann sich in die Länge strecken, lang ausgezogen sein. Einige erhalten enorm lange dünne Ausläufer, die aber nicht spitz auslaufen, sondern meist mit einem kleinen Protoplasmaklümpchen endigen oder doch deutlich abgerundet sind. Diese langen Fortsätze können auch zu mehreren auftreten. Es würde zu weit führen, alle möglichen Formen aufzuzählen. Von den geringsten Veränderungen bis zu den bizarrsten Formen kann man alle erdenklichen Übergänge finden. In stark ödematösem Gewebe sieht man am häufigsten plumpe Zellen mit unregelmäßig nach allen Seiten ausgesandten pseudopodienartigen Ausläufern.

Charakteristisch für alle diese stärker umgeformten protoplasmareichen Zellen ist die eigenartig krümlige Beschaffenheit des Protoplasmas. Von einer eigentlichen Granulierung kann man nicht sprechen, es sieht aus, wie wenn kleinste Protoplasmaklümpchen regellos um den Kern herum zusammengewürfelt lägen. Dazu enthalten die meisten noch mehrfache kleine Vakuolen, die z. T. Flüssigkeit, z. T. wohl auch Fett darstellen.

Der Kern unterscheidet sich nach Form und Tinktion bei vielen dieser Zellen gar nicht von dem der kleinen Lymphocyten, vielleicht ist er etwas größer als jener. Vielfach verändert er sich aber ebenfalls, wird kantig, eckig, oval, oft eingekerbt, gebogen, kann sich auch in die Länge strecken, so daß er sich von einem Bindegewebskern nur durch geringere Größe und stärkere Färbung unterscheidet. Der Kern kann, besonders bei den rundlichen polygonalen Zellformen, auch exzentrisch liegen, und man sieht dann im Zentrum der Zelle einen helleren Hof, die periphere Protoplasmazone kann relativ sehr dunkel gefärbt sein.

Alle diese Zellen liegen frei zwischen den Bindegewebsfasern. Es ist mir nie gelungen, einen Zusammenhang mit Bindegewebsfasern oder Anzeichen einer Umwandlung in solche nachzuweisen. Viele von ihnen

zeigen deutlich phagocytäre Eigenschaften, mehrmals sah ich ein wohlerhaltenes rotes Blutkörperchen in ihnen eingeschlossen, häufig war auch Pigment in ihnen nachweisbar.

Eine eigentliche Membran kommt diesen Zellen nicht zu. Dies geht außer aus der Veränderlichkeit der Form auch aus dem Umstand hervor, daß die vielgestaltigen Formen sich gern zusammenlegen und zu zweien oder mehreren verschmelzen. Man kann diesen Verschmelzungsvorgang, den Zusammenfluß der Protoplasmamassen in allen Stadien deutlich verfolgen. Die Kerne rücken einander schließlich näher, verschmelzen aber nicht miteinander, sondern bleiben stets durch etwas Protoplasma voneinander getrennt. An der äußeren Kontur einer solchen Doppelzelle kann man noch lange die Zusammensetzung aus zwei gleichgroßen Protoplasmamassen erkennen, schließlich verwischt sich dieses Merkmal, und es entstehen so zwei-, drei- und mehrkernige entsprechend protoplasmareiche Zellen. Manchmal sah ich ganze Klumpen von Zellen, die zu einem vielkernigen Protoplasmahaufen zusammengeschmolzen waren. Abbildung 5 zeigt einige wenige der beschriebenen Zellformen und -gruppen.

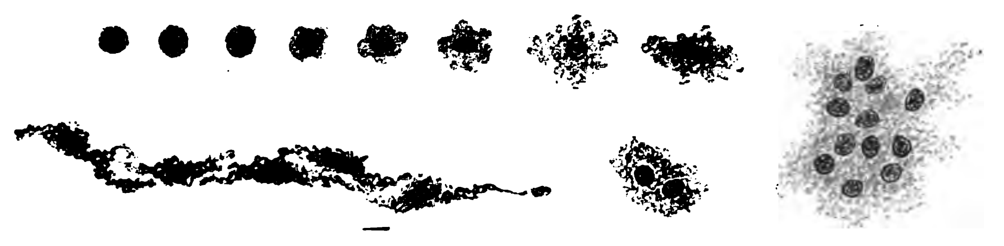


Fig. 5a. Fig. 5b.
Vielgestaltige Lymphocyten: runde, längliche und verzweigte Formen (a) und Verschmelzungserscheinungen (b).

Diese Vorgänge unterscheiden sich in nichts von der von E. Ziegler, Maximow u. A. beschriebenen Riesenzellenbildung. Kernteilungsfiguren oder Zeichen amitotischer Teilung, wie Kernvergrößerung, Einschnürung, zusammenhängende Doppelkerne, habe ich nicht gesehen. Ich will damit der vielfach vertretenen Ansicht, daß diese Zellen der Teilung fähig sind, nicht entgegentreten, ich habe sie nur nicht beobachtet, auch bei entzündlichen Ödemen nicht, und glaube danach, daß, wenn überhaupt, Proliferationsvorgänge von seiten dieser Zellen eine absolut untergeordnete Rolle spielen. Wo diese Zellen in reichlicher Menge, in ganzen Haufen zusammenliegen, geht zweifellos ein großer Teil von ihnen zugrunde (vgl. Fall XV).

Alle diese Umwandlungsformen der Lymphocyten findet man bei einige Zeit bestehendem nichtentzündlichen Ödem nebeneinander vor. Bei akuter, rasch verklingender Entzündung, wo die durch dieselbe bedingte Zirkulationsstörung auch rasch vorüber ist, sieht man entsprechend der Zeit nach der Entzündung mehr oder weniger stark veränderte

Lymphocytenabkömmlinge, alle nahezu in derselben Ausbildung. Natürlich treten diese Unterschiede auch beim nicht entzündlichen Ödem je nach dem Alter desselben zutage, nur nicht in so prägnanter Weise.

Die kleinen Lymphocyten und ihre Abkömmlinge zeigen beim nichtentzündlichen Ödem eine ganz charakteristische Lagerung zu den Gefäßen, den Kapillaren. In der nächsten Umgebung sieht man nämlich fast nur die kleinen Lymphocyten, vereinzelt dazwischen einige rundliche größere Formen. In weiterer Entfernung dagegen liegen jene unregelmäßig gestalteten Formen mit pseudopodienartigen Ausläufern in den verschiedensten Übergangsformen. Fern von den Gefäßen zwischen den aufgelockerten Fasern sieht man bei einige Zeit bestehendem Ödem fast nur diese Formen. Es ist jedoch klar, daß bei hochgradigem Ödem, wenn gewisse Faserpartieen geradezu in Flüssigkeit schwimmen, auch die kleinen Lymphocyten auf größere Strecken weggeschwemmt werden können. Ihr vereinzeltes Auftreten in gefäßlosen Bezirken kann daher nicht auffallen. Außerdem kommt ihnen sicher eine geringe aktive Beweglichkeit zu. Beim ausgesprochen entzündlichen Ödem kommt es nicht zu dieser Lagerung, weil hier die exsudativen Prozesse viel raschere, intensivere sind, weil die austretende Flüssigkeit zweifellos unter höherem Druck steht und förmlich in das Gewebe eingepreßt wird; dabei werden die zelligen Elemente, mit ihnen die Lymphocyten, rasch ebenfalls gleich in entfernt von den betr. Gefäßen gelegene Gewebsteile hineingeschwemmt. Die Verteilung der kleinen Lymphocyten ist daher eine mehr regelmäßige, verteilt in dem entzündeten Hautbezirk; daher auch die oben erwähnte Erscheinung nach Ablauf der Entzündung. Sehr auffallend ist auch das Verhalten der Lymphocyten, wenn man bei einem langsam zunehmenden Ödem zeitlich verschieden befallene Hautstellen untersucht, z. B. bei dem Ödem einer ganzen unteren Extremität Haut vom Fußrücken, Unter- und Oberschenkel. In der Haut vom Fußrücken findet man dann reichlich, ja weitaus in der Überzahl jene vielgestaltigen mit Ausläufern versehenen Formen, in der Unterschenkelhaut tritt ihre Zahl gegenüber den weniger veränderten und normalen Lymphocyten zurück, während an der zuletzt vom Ödem befallenen Hautstelle des Oberschenkels die kleinen Lymphocyten in der Umgebung der Gefäße absolut vorherrschend sind. Dieses Verhalten kann nur im Sinne einer Umbildung der kleinen Lymphocyten gedeutet werden, denn der pathologische Vorgang an sich ist an allen Hautstellen stets derselbe, es treten stets die gleichen freien Zellen auf, eine Veränderung in Form und Gestalt dieser Zellen kann nur durch Umbildungsvorgänge der gleichen Zellen bedingt sein. Untersucht man übrigens öfters Hautstellen, an denen das Ödem schon lange Zeit unverändert besteht, gewissermaßen stationär geworden ist, so sieht man, daß die Zahl der kleinen Lymphocyten in der Umgebung der Gefäße nur gering ist, jedenfalls weit geringer als den Stellen der weiteren Verbreitung des Ödems. Dies spricht dafür, daß das Auftreten der freien

kleinen Lymphocyten in einem gewissen Grade auch an das Bestehen und die Dauer der transsudativen Vorgänge gebunden ist. Mit anderen Worten, je schlechter die Zirkulation in den Gefäßen ist, welche ihrerseits wieder durch die Menge der ausgetretenen Flüssigkeit und den von außen auf den Kapillaren lastenden Druck beeinflußt wird, je weniger ferner korpuskuläre Blutelemente die betreffenden Kapillaren durchlaufen, desto geringer ist das Auftreten derselben frei im Gewebe.

Hervorheben möchte ich noch, daß jene vielgestaltigen Formen oft deutliche Anpassungserscheinungen an die räumlichen Verhältnisse zeigen, denn die länglichen Zellformen findet man hauptsächlich zwischen den Maschen aufgelockerter faserreicher Bindegewebsbündel, während, wie erwähnt, die Zellen in stark ödematösem faserarmen Gewebe mehr rundliche, klumpige Form zeigen. Ferner zeigen diese Formen eine ausgesprochene, eigentlich selbstverständliche Neigung, sich festeren Stützpunkten anzulagern. Diese sind gebildet, abgesehen vom Fettgewebe, von übrig gebliebenen derberen Faserzügen, von Gefäßen, die vielfach die einzigen kompakteren Gewebszüge darstellen, den drüsigen Organen, ev. auch den Nervenbündeln. Ein solcher isolierter Gefäßstrang kann dicht besetzt sein mit den eigenartigen Zellen.

Die oben geschilderten Verhältnisse zeigt Figur 6, wo in der Nachbarschaft eines Fettläppchens mit feinen Kapillargefäßen die aus diesen ausgetretene Ödemflüssigkeit das angrenzende Bindegewebe partiell aufgelockert hat. In der nächsten Umgebung der Gefäße liegen reichlich kleine Lymphocyten und rote Blutkörperchen, in der weiteren Umgebung zwischen den aufgelockerten Fasern größere, je weiter entfernt, desto unregelmäßiger gestaltete Lymphocyten; einer enthält einen länglichen, bindegewebsähnlichen Kern.

Alle geschilderten formalen, räumlichen und zeitlichen Verhältnisse machen es mir zur Gewißheit, daß die kleinen Lymphocyten den Ausgangspunkt aller der verschiedenen Zellformen darstellen. Dies gilt sowohl für die nichtentzündlichen, wie für die entzündlichen Ödeme in gleicher Weise.

Man wird unschwer erkennen, daß diese vielgestaltigen Zellen identisch sind mit den Maximow'schen Polyblasten, den Marchand'schen Leukocytoiden und den Krümelzellen v. Marschalkó's. Auch die Unna'schen Plasmazellen und die verschiedenen Zellformen Pappenheim's gehören zweifellos hierher. Fast alle Autoren, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, betonen den Zusammenhang der fraglichen Zellen mit den kleinen Lymphocyten. E. Ziegler hat schon im Jahre 1876 die Entstehung größerer, epitheloider Zellen aus Lymphocyten beschrieben. Nur betreffs der Herkunft und der gegenseitigen genetischen Abhängigkeit sind die Meinungen noch geteilt. E. Ziegler, v. Marschalkó u. Maximow lassen sie aus Lymphocyten des Blutes entstehen. Marchand sieht umgekehrt in ihnen freigewordene eigenartige Adventitiazellen, die durch

Zellteilung die kleinen freien Lymphocyten erst produzieren; diese stammen nach MARCHAND also nicht aus den Blutgefäßen. UNNA läßt seine Plasmazellen aus Bindegewebszellen entstehen, ebenso PAPPENHEIM.

Auf die enorm reiche Literatur über Entzündung und des Näheren über die Plasmazellen will ich hier nicht eingehen. Es genüge zu konstatieren, daß die Veränderungen der Lymphocyten beim nichtentzündlichen Ödem genau den Zellformen entsprechen, welche bei Entzündungen auf experimentellem wie nichtexperimentellem Wege gefunden werden,

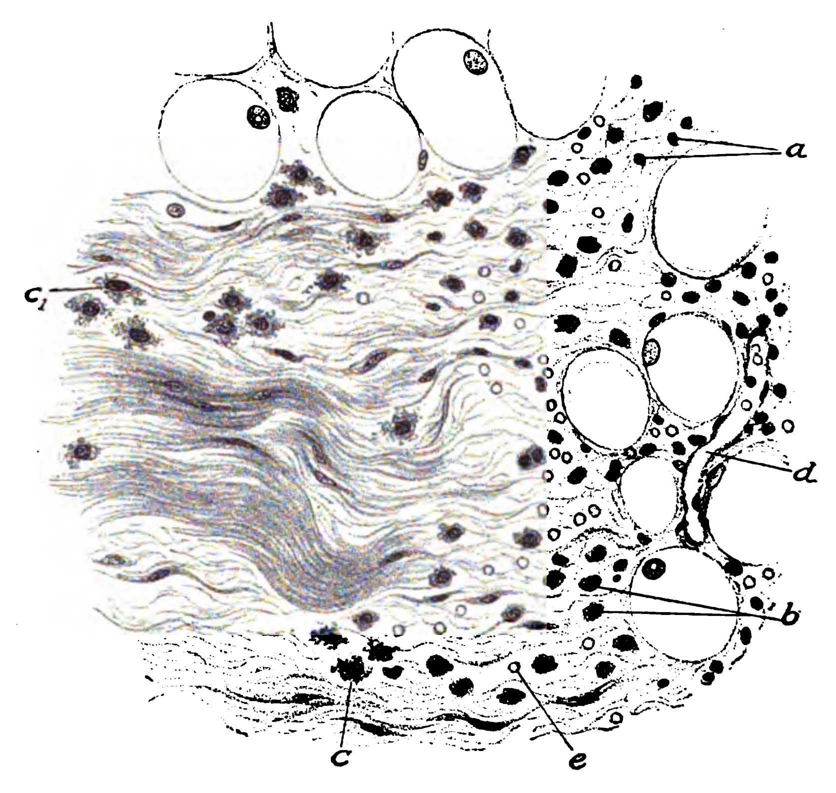


Fig. 6.
Ödematöses Bindegewebe in der Peripherie eines Fettläppchens. *a* Kleine Lymphocyten, *b* große Lymphocyten, *c* unregelmäßig gestaltete Lymphocyten mit pseudopodienartigen Ausläufern, c_1 mit länglichem Kern, *d* Kapillare des Fettgewebes, *e* rote Blutkörperchen.

und welche mit kleinen, den Blutlymphocyten vollkommen ähnlichen Zellen in Zusammenhang stehen. An der Identität dieser Zellformen mit denen bei leichten Graden von Entzündung, d. h. an ihrem lymphocytären Charakter, kann somit nicht gezweifelt werden.

Ich schließe mich nun ganz der Meinung an, daß die Lymphocyten des Gefäßsystems die Mutterzellen all der mannigfaltigen Zellformen sind. Dafür sprechen die Lagerung in der Umgebung der Kapillaren, besonders des Fettgewebes, vermischt mit roten Blutkörperchen, ferner die genannten

zeitlichen Verschiedenheiten und die Abhängigkeit ihres Auftretens von der Blutzirkulation. Denn ganz allgemein kann man sagen, je hochgradiger die Füllung der Gefäße und der Kapillaren mit Blut ist, desto mehr Lymphocyten treten aus und umgekehrt. Im zirkulierenden Blut kommen bekanntlich nur die kleinen und die etwas protoplasmareicheren großen Lymphocyten vor, die Umwandlungsformen fehlen. Es wäre falsch, daraus den Schluß ziehen zu wollen, daß die Blutlymphocyten nichts mit den freien Lymphocyten gemein haben. Vielmehr ist man zunächst nur berechtigt anzunehmen, daß die dichtgedrängte Lagerung zwischen den übrigen Blutelementen und die fortwährende Bewegung im Blutstrom, die gegenseitigen Reibungen die Lymphocyten zwingen, die kleinste, runde Form anzunehmen, und ihre Vergrößerung und Ausdehnung verhindern. Nimmt man an, daß die Leukocyten durch besondere Tätigkeit der Knochenmarkszellen aus den Lymphocyten gebildet werden, so käme noch hinzu, daß es fast stets noch jugendliche Zellformen sind, die nur kurze Zeit dem Blutstrom angehören. Gelangen die Lymphocyten aber durch den Austritt aus den Gefäßen in das Gewebe in gewissem Sinne zur Ruhe, sind sie räumlich relativ unbehindert, so beginnen durch Auf nahme von Nährsubstanz aus der umgebenden Flüssigkeit jene Umwandlungsvorgänge, welche zu Vergrößerung und Umgestaltung von Kern und Protoplasma führen.

Der Durchtritt durch die Gefäßwand erfolgt wohl in der Mehrzahl der Fälle durch aktive Auswanderung. Ein Teil wird vielleicht auch wie die roten Blutkörperchen durch die veränderten Kapillarwände durchgepreßt. Ich habe zwar selbst den Akt des Durchtretens nicht beobachtet, doch ist dies Maximow einwandsfrei gelungen. Außerdem habe ich schon bei kleinen freien Lymphocyten pseudopodienartige Protoplasmaausstülpungen gesehen, die ich für Zeichen aktiver Beweglichkeit halte. Ferner besitzen die späteren Umbildungsformen so ausgesprochene aktive Beweglichkeit, daß der Rückschluß auf Beweglichkeit für die Ursprungszelle gestattet erscheint. Der Durchtritt erfolgt beim nichtentzündlichen Ödem ganz allmählich, successive, nicht wie der Austritt der Leuko- und wohl auch der Lymphocyten bei der Entzündung rasch und in großen Mengen. Daher kommt es auch, daß im Blut nicht am Orte des Austritts größere Mengen von Lymphocyten zu sehen sind, die gleichsam zur Aktion bereit stehen, wie die Leukocyten bei der Entzündung. Daraus ergibt sich, daß man in dem Auftreten der Lymphocyten allein, wie der roten Blutkörperchen, nur ein Anzeichen für die erhöhte Durchlässigkeit der Kapillarwände erblicken darf, aber nichts für den Begriff der Entzündung Specifisches. Aus der aktiven Beweglichkeit erklärt sich auch ohne weiteres der Unterschied in der Verhältniszahl der freien Lymphocyten zu den freien roten Blutkörperchen.

In einzelnen, jedoch sehr seltenen Fällen ist aber das Verhältnis von Lymphocyten zu Erythrocyten so sehr zuungunsten der letzteren gestört,

daß doch wohl noch ein zweiter Faktor mitbestimmend für das Auftreten der Lymphocyten sein muß. So sieht man in Fall II massenhaft kleine Lymphocyten, dagegen keine roten Blutkörperchen. Sie liegen in der Umgebung der Kapillaren, aber auch massenhaft um einzelne Lymphgefäße. Da es sich um eine vollständige Verlegung der Lymphgefäße durch Karcinommassen handelt, so muß man diesem Umstand große Bedeutung zuerkennen. Die vollständige Verlegung eines Lymphgefäßgebietes führt neben der Lymphstauung zu Ansammlung und Austritt von Lymphocyten in die Umgebung der Lymphgefäße oberhalb des Sitzes der Verlegung. Diese Beobachtung stimmt mit den von Boddaert gefundenen Tatsachen überein, daß die Unterbindung eines Lymphstranges, der keine Kollateralen mit Nachbargebieten besitzt, zu einer Transsudation zwischen der Ligatur und der ersten Lymphdrüse und zu tamponartiger Ansammlung und auch zum Austritt von Lymphocyten führt. Es scheint mir berechtigt, auch bei stärkerer Stauung im Lymphgefäßgebiet, wozu es bei stärkerem Ödem zweifellos kommt, ähnliche Vorgänge, wenn auch in weniger prägnanter und ausgiebiger Weise anzunehmen.

Die freien Lymphocyten stammen danach zum größten Teil, in vielen Fällen wohl ausschließlich aus den Blutkapillaren, zu einem geringen Teil, nur bei vollständiger Verlegung eines Lymphstranges, in größerer Menge aus den Lymphgefäßen. Sie mengen sich den schon normal vorhandenen Lymphocyten bei.

Es frägt sich nun, ob nicht doch, wie Marchand angibt, noch andere außerhalb der Gefäßlumina gelegene Entstehungsorte für die Lymphocyten zu finden sind. Diese Frage steht, wie man sehen wird, in engstem Zusammenhang mit der Frage nach der Rolle der Klasmatocyten Ranvier's bei dem Ödem der Haut, ferner auch nach der Beteiligung der Ehrlich'schen Mastzellen. Beide Zellarten findet man in reichlicher Zahl zwischen den Bindegewebsfasern der menschlichen Haut, besonders in der papillären Coriumschicht, in der Umgebung der Drüsen und im Fettgewebe, ferner in der Adventitia der Gefäße, auch der Wandung der Kapillaren. Sie unterscheiden sich von den Bindegewebszellen durch den intensiver gefärbten etwas kleineren Kern und das krümlige Protoplasma, das nicht nachweislich mit Fasern oder mit gleichartigen Zellen zusammenhängt, die Mastzellen außerdem durch die charakteristisch färbbaren Granula.

Für die Klasmatocyten hat Ranvier nachgewiesen, daß sie aus den stets in der Nachbarschaft der Gefäße vorhandenen Lymphocyten entstehen. Diese stammen aus den Blutkapillaren. Für die Wände der großen Gefäße spielen, glaube ich, die Vasa vasorum eine bedeutende Rolle, vielleicht für die mittleren und größeren Gefäße auch die sie begleitenden Lymphgefäße. Dies erklärt auch ohne weiteres das reichliche Vorhandensein in der Umgebung der Kapillargebiete. Infolge ihrer amöboiden Beweglichkeit können sie auch in größerer Entfernung

von den Gefäßen zwischen den Fasern des Bindegewebes gefunden werden.

Wird nun das Gewebe durch Flüssigkeitsaustritt gelockert, so können diese nur eingelagerten Zellen wieder frei werden und unregelmäßige oder mehr rundliche Form annehmen und amöboide Bewegungen ausführen. Daher kommt es, daß man bei beginnendem Ödem neben den kleinen Lymphocyten vereinzelt jene vielgestaltigen Formen, nämlich freigewordene Klasmatocyten, findet.

Ich habe nun in Übereinstimmung mit Maximow gefunden, daß die endgültigen Umwandlungsformen der beim Ödem neu auftretenden Lymphocyten durchaus den Ranvier'schen Klasmatocyten ähnlich sind. Ich konnte zeigen, wie sie sich in länglicher, spindelzellenähnlicher Form zwischen den Fasern festlegen, daß sie sich mit Vorliebe auch den Gefäßen als festeren Stützpunkten anlagern. Ihre Form gleicht dabei ganz der der Klasmatocyten und der Mastzellen im normalen Gewebe. Soweit ich es verfolgen konnte, gehen sie keine Verbindung mit Bindegewebszellen oder -fasern ein, verwandeln sich auch nicht in faserbildende Zellen. Sie bleiben vereinzelt, isoliert, dem Gewebe nur eingelagert. Ich halte danach auch, wie Maximow übrigens einwandsfrei nachgewiesen hat, die endgültigen Umwandlungsprodukte der frei im Gewebe zur Ruhe gekommenen Lymphocyten und die Ranvier'schen Klasmatocyten für identische Zellarten.

Marchand beschreibt in seinen Arbeiten über Entzündung ebenfalls Quellung und Loslösung gewisser adventitieller Zellen, der sogenannten leukocytoiden Zellen. Als freie Zellen gehen sie Mitosen ein, erhalten Ausläufer und bewegen sich lebhaft. Aus ihnen entstehen die Mastzellen, die Plasmazellen, die kleinen Lymphocyten, unter Umständen auch einkernige Leukocyten und selbst kernhaltige rote Blutkörperchen. Kleinzellige Infiltration findet sich ferner da, wo reichliche Bindegewebswucherung chronisch entzündlicher Art vorherrscht, und sie steht in naher, eben erwähnter Beziehung zu den Gefäßen. Anhaltende Blut- und Lymphstauung führt zu Bindegewebswucherung und Verdickung der Gefäßwandungen. Angewandt auf das Ödem der Haut bedeutet dies, daß die kleinen Lymphocyten durch eine Wucherung der leukocytoiden Adventitiazellen entstanden sind, eine Wucherung, die mit Proliferationsvorgängen an den Bindegewebszellen verbunden sein muß. Nach Marchand ist also die Beziehung der einzelnen lymphocytären Elemente zueinander gerade die umgekehrte von der eben beschriebenen.

Ich brauche kaum zu betonen, daß ich die leukocytoiden Zellen Marchand's für nichts anderes als Ranvier'sche Klasmatocyten halte. Ich habe ferner in keinem der untersuchten Fälle Zeichen von Wucherung weder des Bindegewebes, speziell der Adventitia der Gefäße, noch der betreffenden Adventitiazellen gesehen. Die Beobachtung Marchand's soll damit nicht bezweifelt werden, zumal ich nicht über

gleich frisch fixierte Präparate verfüge. Jedoch müßte eine so lebhafte Proliferation von Zellen, wie sie nötig wäre, um die große Anzahl kleiner Lymphocyten selbst bei ganz kurze Zeit bestehendem Ödem zu produzieren, auch an Präparaten, bei denen die feinsten Zeichen der Karyokinese nicht fixiert wären, sofort durch die gröberen Kern- und Protoplasmaveränderungen in die Augen springen. Ferner widerspricht dem MARCHAND'schen Entwicklungsmodus etwas das tatsächliche Verhalten der lymphocytären Zellen. Gerade in den ersten Stadien des Ödems sieht man relativ die meisten kleinen Lymphocyten, während in den späteren die polymorphen Lymphocyten überwiegen, und doch müßte es eigentlich nach MARCHAND umgekehrt sein, denn eine sofortige Umwandlung der großen polymorphen Zellen in die kleinen Formen würde einen Prozeß ähnlich der für die Fettzellen beschriebenen endogenen Zellbildung voraussetzen, und dafür fehlen erst recht jegliche Anhaltspunkte. Auch die unregelmäßige Verteilung der „leukocytoiden" Zellen in der Adventitia spricht bis zu einem gewissen Grade gegen die spezifische Natur derselben.

Auch ist es nicht recht verständlich, warum diese Zellen einmal nur Lymphocyten, sodann Leukocyten oder gar kernhaltige rote Blutkörperchen produzieren. Man müßte hier schon besondere funktionelle Reize annehmen, wohl bei unzulänglicher Funktion der Knochenmarkszellen, wobei diese Zellen als letzte Reservekräfte der blutbildenden Organe tätig wären, eine recht unwahrscheinliche, vor allem schwer zu beweisende Annahme.

Nach dem Gesagten haben wir es also hier nicht mit einer schwer verständlichen Wiederholung von Vorgängen aus der Embryonalzeit zu tun, wir brauchen auch nicht eigenartige metaplastische Vorgänge an den Bindegewebszellen anzunehmen, sondern der Austritt von Lymphocyten aus der Gefäßbahn und ihre Umbildung in polymorphe eigenartige Zellen, die sich dem Gewebe an- und einlagern, ohne jedoch in ihm aufzugehen, haben ihr getreues Vorbild in gewissen, unter normalen Verhältnissen täglich wiederkehrenden Prozessen, nämlich in der Umwandlung kleiner ausgewanderter Lymphocyten in RANVIER'sche Klasmatocyten und, wie ich gleich hinzusetzen möchte, in EHRLICH'sche Mastzellen.

Das Schicksal der freien Lymphocyten gestaltet sich demnach so, daß vielleicht die meisten, sicher die Verschmelzungsformen, zugrunde gehen. Ein anderer Teil wandelt sich in Klasmatocyten und Mastzellen um. Übergang in Bindegewebszellen habe ich ebensowenig wie alle anderen Untersucher einwandsfrei beobachtet, halte denselben für durchaus unwahrscheinlich und seine Annahme für logisch nicht gerechtfertigt, wenn man die Möglichkeit der Entstehung der Lymphocyten aus Bindegewebszellen bestreitet. Das lymphadenoide Gewebe, soweit die Lymphocyten in Betracht kommen, ist nicht eine Unterart des Stützgewebes, vielmehr ein eigenartiges spezifisches Gewebe, dessen Zellen Variationen und fließende Übergänge aufweisen, die aber nicht in Zellen

einer anderen Gewebsart übergehen können. So wenig eine Epithelzelle in eine Bindegewebszelle, oder umgekehrt, übergeht, ebensowenig ein Lymphocyt in eine Bindegewebszelle und umgekehrt.

Die Nomenklatur dieser Zellen leidet unter dem Umstande, daß so ziemlich jeder Untersucher einen eigenen Namen erfunden hat. Es ist auch schwer eine Zellform mit Namen zu bezeichnen, deren Hauptcharakteristikum darin besteht, daß die Form für Kern und Protoplasma keine konstante ist, vielmehr außerordentlich variabel ist. Nur eins scheint mir mit Marchand, Maximow, E. Ziegler u. A. ziemlich sicher zu sein, daß diese Zellen keine eigene Grundsubstanz ausscheiden, daß sie keine Gewebsbildner sind, sich auch keinem Gewebstypus vollkommen anschließen. Die äußere Form kann einer fixen Zelle ähnlich werden (vgl. später auch Fettgewebe), dem Charakter nach bleiben sie freie eingelagerte Zellen.

Ich möchte sie deshalb aber nicht Polyblasten (Maximow) nennen, weil man durch diese Bezeichnung leicht zu der Ansicht kommen könnte, als seien sie Gewebsbildner nach verschiedener Richtung, sie sind aber nicht Polyblasten in diesem Sinne, sondern nur polymorphe Abarten einer und derselben Zellgattung, der Lymphocyten. Das Wort Krümelzellen nach v. Marschalkò scheint mir eine zu einseitige Betonung der Protoplasmabeschaffenheit und sagt vor allem nichts über ihre Herkunft. Leukocytoide Zellen (Marchand) möchte ich sie ebensowenig nennen, weil sie im wesentlichen, wie ich glaube ausschließlich, mit den Lymphocyten in Beziehung stehen, und die Unterscheidung von Lymphocyten und Leukocyten doch als ziemlich allgemein anerkannt gelten darf.

Ich halte es überhaupt nicht für richtig, eine Zellart in ihren verschiedenen Umwandlungsformen mit Namen zu fixieren, da müßte man eine ganze Legion von Namen erfinden. Ursprungszelle und das endgültige Umwandlungsprodukt müssen bezeichnet sein. Wollte man daher einen Namen ändern, so müßte man dem Lymphocyten, sobald er das Gefäß verlassen hat, einen neuen Namen geben. Dies ist aber nicht ratsam, weil die Identität der freien Lymphocyten mit denen der Blut- und Lymphgefäße bestimmt ausgesprochen werden muß. Ein Endprodukt hat von Ranvier den Namen Klasmatocyt, eine zweite Abart von Ehrlich den Namen Mastzelle erhalten. Für die Übergangsformen würde ich vorschlagen, einfach die Bezeichnung polymorpher Lymphocyt zu wählen. Dieser Namen läßt gebührenden Spielraum für seine Anwendung und bezeichnet vor allem den Zusammenhang mit den kleinen Lymphocyten. Wir wollen ja nicht eine neue Zellart bezeichnen, sondern nur eine auffällige Eigenart einer bekannten näher präzisieren.

Neumann hat vor kurzem zur Frage der Entstehung der Leukocyten im entzündlichen Exsudat die Ansicht geäußert, daß diese aus den freien Lymphocyten entstehen. Notwendig für ihre Entwicklung sei

Bewegungsfreiheit, dann finde man in reichlich flüssigem Exsudat am meisten polymorphkernige Leukocyten, während bei chronischer Entzündung infolge des beschränkten Raumes sich die Lymphocyten außerhalb der Gefäße nicht weiter entwickeln, die Leukocyten sich sogar unter Umständen wieder zu Lymphocyten zurückbilden. Ich habe derartige Umbildungsvorgänge nie beobachtet, glaube auch nicht, daß sie vorkommen. Die Lymphocyten werden außerhalb der Gefäße zu polymorphen Lymphocyten, mögen sie noch so frei beweglich sein, die Leukocyten stammen stets aus der Blutbahn, eine Umwandlung in kleine Lymphocyten kommt nicht vor.

Die Lymphocyten stehen nun noch in ursächlicher Beziehung zu den Ehrlich'schen Mastzellen, den früheren Plasmazellen Waldeyer's. Ihre Lage entspricht ganz der der Klasmatocyten; sie liegen also in der Adventitia der Gefäße und Kapillaren, besonders des Fettgewebes, in der Peripherie der Schweißdrüsen und in der papillären Coriumschicht, vereinzelt auch zwischen den Bindegewebszügen, insbesondere des subkutanen Gewebes, auch in der Umgebung der Gefäße der Nervenbündel. Ihre Form ist ebenfalls enorm mannigfaltig. Der Kern entspricht dem der kleinen Lymphocyten oder ist etwas größer, oval, auch eingekerbt oder länglich, er liegt entweder zentral oder exzentrisch, manchmal ganz an einem Pol einer länglich-ovalen Zelle, wie wenn er aus der Zelle austreten wollte. Häufig sieht man einen hellen Ring um denselben, oder bei exzentrischer Lage einen hellen zentralen Hof. Die Konfiguration des Protoplasmas ist noch viel variabler. Längs der Gefäße sieht man ovale längliche nahezu spindelige Zellen. Im Fettgewebe längs der Kapillaren sind sie öfters rund. Zwischen den Bindegewebsbündeln sieht man vielfach verzweigte Zellen mit kurzen oder langen Ausläufern, die so dünn sein können wie eine Bindegewebsfibrille, aber deutlich ohne Verbindungen mit Nachbarzellen einzugehen, abgerundet oder mit einem kleinen Protoplasmaklümpchen endigen. Andere sind wieder mehr polygonal begrenzt, wieder andere sind mehr langgestreckt, doch unregelmäßig konturiert, kurz der Formenreichtum entspricht ganz dem der Klasmatocyten. Sie unterscheiden sich von diesen nur durch die eigenartige metachromatisch färbbare Granulierung. Die Körnchen sind sehr unregelmäßig verteilt. Manche Zellen enthalten ganze Klumpen dicker Körner, andere nur wenige oder sehr feine staubartige Körnchen. Bei manchen liegen dieselben nur an einer Seite oder nur in einem Zellfortsatz. Man gewinnt ganz den Eindruck, wie wenn einfache Klasmatocyten durch Aufnahme der tingiblen Substanz sich in Mastzellen umwandelten. Bei diesen Übergangsformen sieht man auch, daß das Protoplasma, wo es nicht durch die Körnchen verdeckt wird, aus derselben krümligen Masse besteht wie die Klasmatocyten.

Würden diese Eigenschaften schon genügen, um die nahe Verwandtschaft der Mastzellen mit den Klasmatocyten und damit auch mit den

Lymphocyten höchst wahrscheinlich zu machen, so gewinnt diese Vermutung noch mehr an Realität durch die Veränderungen der Mastzellen bei dem Ödem der Haut.

Bei der ödematösen Gewebsdurchtränkung sieht man deutlich, wie die Mastzellen in der Umgebung der Gefäße und im Gewebe mehr rundliche oder polygonale Form annehmen, sie rücken von der Gefäßwand etwas ab und werden mobil. Viele erhalten jene bekannten pseudopodienartigen Ausläufer der polymorphen Lymphocyten, andere gleichen mit ihrem exzentrisch gelegenen Kern und dem hellen zentralen Hof und dem randständigen granulareichen Protoplasma ganz den UNNA'schen Plasmazellen. Teilungserscheinungen sah ich auch bei ihnen nicht. Auch im Gewebe, entfernt von den Gefäßen, treten mehr Mastzellen auf, offenbar von der Umgebung der Gefäße aus dorthin verschleppt oder gewandert. An Stellen, wo es infolge der durch die Zirkulationsstörung bedingten Ernährungsstörung zu starker Atrophie des Fettgewebes und damit auch zu einem Schwund der Kapillaren gekommen ist, sieht man in der Peripherie der spärlichen um die kleinen Gefäße liegenden Fettzellreste zahlreiche rundliche oder polygonale Mastzellen. Ihre Anwesenheit muß man, glaube ich, so erklären, daß beim Schwund der Fettzellen und Kapillaren die eigentlich fremden, nur angelagerten, stets zahlreich vorhandenen Mastzellen erhalten blieben und nun zwischen den bindegewebig umgewandelten Gewebsresten in freiem Zustand auch weiterhin günstige Lebensbedingungen gefunden haben. Rückbildungsvorgänge bis zu den kleinen Lymphocyten habe ich nicht beobachtet.

Die Mastzellen sind danach nichts anderes als polymorphe Lymphocyten und Klasmatocyten mit metachromatisch färbbaren Granula. Ob diese Granula eine Anhäufung einer pigmentartigen Substanz bedeuten und vielleicht mit der Pigmentbildung in Beziehung treten, wage ich nicht zu entschieden. Auffallend ist jedenfalls ihre große Zahl unterhalb des Epithels in dem Papillarkörper. Ferner habe ich eine ähnliche färberische Tendenz, selbst staubartige gefärbte Körnchen in den Zellen der Haarpapillen gesehen, welche den pigmentführenden Epithelzellen der Haarwurzel dicht anliegen.

Die Frage, ob bei der reichlichen Auswanderung von Lymphocyten und der Bildung von polymorphen Lymphocyten auch die Zahl der Mastzellen vermehrt wird, ist schwer zu entscheiden, da schon normal ihre Zahl großen Schwankungen unterliegt. Ich glaube aber bestimmt, daß es der Fall ist, daß also polymorphe Lymphocyten auch in Mastzellen übergehen. Ich untersuchte zum Vergleich einen Fall von Hautlupus, wobei ja sehr zahlreiche freie Lymphocyten auftreten. Ich fand dabei unter diesen eine Menge polymorpher Lymphocyten und im Vergleich zur gesunden Umgebung eine hochgradige Vermehrung der Mastzellen. Bei lange Zeit bestehendem Ödem war ihre Zahl auch stets eine sehr reichliche. Zeichen von Abschnürung kleiner Partikelchen, Austreten

kleiner Tröpfchen und Körnchen habe ich, wie MAXIMOW, auch gesehen, halte sie aber nicht für die Zeichen einer besonderen sekretorischen Tätigkeit, vielmehr für die einfache Folge der hochgradigen Veränderlichkeit und Beweglichkeit des offenbar membranlosen Protoplasmas. Geringfügige mechanische Einwirkungen können dabei zweifellos genügen, beim Fließen oder Gleiten der Zellen kleine Protoplasmaklümpchen aus dem Zusammenhang zu reißen. Daß nach MAXIMOW das Narbengewebe lange Zeit keine Mastzellen enthält, scheint mir nur dafür zu sprechen, daß sich die typischen Granula erst spät und nach Wegfall entzündlicher Einwirkungen entwickeln. Der Annahme aber, daß die später gefundenen Granula Zeichen von Bildung neuer Mastzellen sind, scheint mir nichts zu widersprechen.

Betreffs der UNNA'schen Plasmazellen kann ich mich kurz fassen. Durch v. MARSCHALKÒ, MARCHAND, MAXIMOW und viele andere ist mit Sicherheit nachgewiesen, daß sie Abkömmlinge der kleinen Lymphocyten sind, daß sie keine bleibenden Zellen, vielmehr Übergangsformen, also polymorphe Lymphocyten mit eigenartig entwickeltem Zentrosomenapparat (MAXIMOW) sind. Ich habe sie als Übergangsformen in jedem Falle häufig gesehen und schließe mich ganz obiger Meinung an.

Um nochmals kurz zusammenzufassen, machen die aus Blut- oder aus Lymphgefäßen ausgewanderten Lymphocyten eigenartige Formveränderungen, welche sowohl Kern wie Protoplasma betreffen können, durch, sie werden zu polymorphen Lymphocyten. Diejenigen, die nicht zugrunde gehen, lagern sich im Gewebe besonders den Gefäßen als Klasmatocyten RANVIER's an, durch Aufnahme metachromatisch färbbarer Substanz in Form von Granula wandeln sie sich in EHRLICH'sche Mastzellen um. Ein Zusammenhang mit den fixen Bindegewebszellen besteht nicht, eine Entwicklung von Lymphocyten aus Bindegewebszellen kommt nicht vor.

Das Fettgewebe.

Das Fettgewebe habe ich bis jetzt nicht berücksichtigt. Es geschah deshalb, weil die Einlagerung der fettigen Substanz gewisse formale Verschiedenheiten bedingt, die sich sowohl auf die fixen, wie die freien Zellen, besonders die Lymphocyten erstrecken und eine mehr zusammenhängende Betrachtung erfordern.

Das Fettgewebe besteht aus einer dichtgedrängten Lage von Fettzellen, welche von reichlichen Kapillaren durchzogen werden. Diese sammeln sich oder gehen aus von meist zentral gelegenen kleinen Gefäßen. Zwischen den Fettzellen und längs der Gefäße ziehen sich auch feine elastische Fasern hin. In der Wand der Blutgefäße liegen unregelmäßig zerstreut Klasmatocyten und Mastzellen. Ferner finden sich auch freie kleine Lymphocyten.

Beim Ödem ist das Auffälligste im Fettgewebe die zellige Transsudation und dann die durch die Ernährungsstörung bedingte Atrophie, falls das Ödem einige Zeit angedauert hat.

Die Fettzelle besteht aus einer großen, im Zellplasma gelegenen Fettkugel, welche von einer Membran umschlossen wird, die an einer Stelle einen Protoplasmarest erkennen läßt mit hellgelben scholligen Klümpchen, zwischen denen der Kern liegt. Dieser ist groß, bläschenförmig, oval, mit deutlich sichtbaren Chromatinfäden und einem oder zwei, selten mit mehreren Kernkörperchen. Er enthält meist einen kleinen oder größeren scharf konturierten Fettropfen, manchmal auch zwei oder drei, welche teils zentral, teils mehr peripher liegen. Bei der Atrophie verändern sich unter Umständen Kern wie Protoplasma. Die Fettkugel des Protoplasmas kann sich einfach verkleinern, so daß man Läppchen mit sehr kleinen Fettkugeln und typischen Kernen vor sich hat. Die Fettkugel kann ferner auch in mehrere kleine Kügelchen zerfallen und schließlich schwinden. Am Rande einer atrophischen Fettkugel kann man oft feine faserige Ausläufer erkennen, welche eine Verbindung mit den Nachbarzellen herstellen. Bei vollständigem Schwund des Protoplasmafettes sieht man an Stelle der Fettzellen feinfaseriges Bindegewebe mit großen bläschenförmigen Kernen. Das Kernfett kann dabei noch erhalten sein, meist schwindet es aber ebenfalls. Ich möchte übrigens doch bezweifeln, ob der Kern die ihm stets eingeräumte halbmondförmige Gestalt wirklich besitzt. Die großen Kerne mit ihrer kleinen Fettkugel scheinen mir meist schöne ovale Kerne zu sein ohne stärkere Verbiegungen. Immerhin kommen deutlich eingekerbte auch halbmondförmige Kerne vor, dann nämlich, wenn die Fettkugel aus dem Kern austritt. Man sieht nämlich deutlich, wie diese ganz an den Rand des Kernes rückt, diesen vorbuchtet und schließlich unter Platzen der Membran austritt. Meist sind dies relativ große Fettkügelchen. Die Rißstelle buchtet sich ein und kann wieder verschlossen werden. Manche Bilder sprechen dafür, daß derartige Kerne auch zugrunde gehen. Vielfach vollzieht sich wohl der Austritt der Fettkugel ohne stärkere Läsion der Kernmembran, denn man findet auch hernienartige Ausstülpungen mit nahezu geschlossener Bruchpforte, deren Inhalt die Fettkugel ist. Dieser Austritt des Fettkügelchens ist natürlich nicht die Regel, meist vollzieht sich wohl der Fettschwund analog dem des Protoplasmafettes. Die gleichen Vorgänge am Fettkern hat Sack an den reifen Fettzellen beobachtet. Er hält die Kügelchen aber nicht für Fett. Nach Stöhr, Rabl kann an der fettigen Natur dieser Kügelchen kein Zweifel mehr sein. Ich sah selbst bei Färbung mit Scharlach deutliche Rotfärbung. Entgegen der Mitteilung Sack's sah ich sie sowohl bei Greisen, als auch bei hochgradig marantischen Individuen, sofern überhaupt noch Fettzellen vorhanden waren. In einem Falle (XIII) sah ich auch die von Maximow beschriebene grobretikuläre

wabige Umwandlung des Protoplasmas. Die ganze Fettzelle stellte eine große Fettkugel dar, welche von feinen Fäden durchzogen war, in deren Knotenpunkten kleine Körnchen lagen. Einen Kern habe ich daneben nie beobachtet. Das Bild entspricht ungefähr einem enorm vergrößerten Fettkern, zumal diese Fädchen und Körnchen Kernfärbung annehmen. Ihre Entstehung denke ich mir so, daß beim Austritt des Kernfettes und bei der Verschmelzung des Kern- und des Protoplasmafettes dieses in den Kern eindringt oder der Kern in das Protoplasmafett hineingerissen wird. Die Kernsubstanz, Lininfädchen und Kernkörperchen werden zersprengt und verteilen sich in der erwähnten Weise im Protoplasmafett.

Die atrophischen Prozesse spielen sich hauptsächlich an der Peripherie der Läppchen ab. Doch kann man auch im Innern der Läppchen dieselben Erscheinungen beobachten, so daß man häufig kleine Herde oder Züge von feinfaserigem Bindegewebe mit bläschenförmigen, manchmal noch fetthaltigen Kernen sehen kann. Die letzten Reste von Fettzellen finden sich stets in der Nachbarschaft der kleinen zentralen Gefäße. Die Mehrzahl der Kapillaren geht mit dem Schwund des Fettes auch durch Umwandlung anscheinend in faseriges Gewebe zugrunde, denn als Zwischenstufen sieht man in der Peripherie atrophischer Läppchen langgestreckte, spitz auslaufende Bindegewebsfasern, die streckenweise ein deutliches Lumen besitzen. Schließlich bleibt von dem Fettläppchen das kleine zentrale Gefäß umgeben von feinfaserigem Bindegewebe übrig.

Die Fettzellen sind demnach nichts anderes als umgewandelte Bindegewebszellen, die vermittels ihrer feinen Fasern untereinander zusammenhängen und deren undifferenzierter Protoplasmarest durch reichliche Fettaufnahme in Form eines großen Tropfens stark vergrößert und eigenartig umgestaltet wird. Die Kerne vergrößern sich ebenfalls durch Fettaufnahme.

Ob bei der Atrophie des Fettgewebes Kernwucherungen vorkommen, ist nicht leicht zu entscheiden, denn bei der dichten Lage der kernhaltigen Fettzellen können nach Schwund des Fettes leicht mehrere Kerne in kleinen Haufen zusammenliegen, ohne gewuchert zu sein. In der Tat sieht man dies auch häufig an Stellen, wo Fettgewebe bindegewebig umgewandelt ist. Ab und zu sieht man aber so dicht gelagerte, z. T. auch zusammenhängende Kernfasern oder kleine Ketten von 4 und 5 Kernen aneinander, daß ich glaube, daß eine Kernvermehrung in beschränktem Maße infolge der räumlichen Veränderungen, nach Flemming eine atrophische Kernwucherung, vorkommt.

Beim Ödem kommt es nun ferner entsprechend dem Reichtum an Kapillaren zu starkem Flüssigkeitsaustritt. Die Gefäße, besonders die Kapillaren, sind prall mit Blut gefüllt. Bei der Entzündung können sie reichlicher als normal Leukocyten, eventuell auch fädiges Fibrin enthalten. Die Flüssigkeit sammelt sich zwischen den bindegewebigen Teilen an, die Fettzellen selbst werden von der Flüssigkeit nicht alteriert. Es

versteht sich daher, daß sich die Flüssigkeit besonders stark in der Peripherie der Läppchen ausbreitet, so daß die Läppchen manchmal wie Inseln in Lymphseen zu schwimmen scheinen. Bei stärkeren Graden von Ödem sammelt sich die Flüssigkeit auch zwischen den feinen Hüllen der Fettkugeln an, verbreitert den Zwischenraum und isoliert auf diese Weise die einzelnen Fettkugeln mehr voneinander. Wo Fettgewebe sich innerhalb der Läppchen schon in Bindegewebe umgewandelt hat, wird dieses natürlich stark mit Flüssigkeit durchtränkt.

Bei eiteriger, nekrotisierender Entzündung kommt es zur Zerstörung der Zellmembranen, die gerinnende Flüssigkeit dringt ein und vermischt sich mit dem Fett zu einer feinen krümligen Masse und zerstört die Kerne. Auch können Leukocyten in die Zellen einwandern. Manchmal sieht man nur eine homogene Masse und in derselben schattenhafte Reste von Kernen und, als Reste der Fettkugeln, kleine Tropfen.

Mit dem Austritt von Flüssigkeit verbindet sich auch stets der Austritt von zelligen Elementen des Blutes, Lymphocyten, Leukocyten und roten Blutkörperchen. Sie liegen in der Umgebung der Kapillaren zwischen den Fettzellen und gelangen mit der Flüssigkeit auch in die Peripherie der Läppchen.

Rote Blutkörperchen findet man bei allen Blutstauungsödemen und den entzündlichen Ödemen. Sie können so massenhaft vorhanden sein, daß man von kleinen Blutungen sprechen kann. Sehr stark ausgesprochen war dies auch bei einem Fall von akuter hämorrhagischer Nephritis (X). Die ausgetretenen Blutkörperchen können sich ziemlich lange erhalten, gehen aber bald die oben beschriebenen Veränderungen ein, Auflösung und körnigen Zerfall. Die Pigmentkörnchen werden von Fett-, Bindegewebs- und lymphoiden Zellen aufgenommen.

Die ein- und vielkernigen Leukocyten finden sich entsprechend den oben gemachten Angaben. Bei Entzündungen, die mit stärkerer Gewebsläsion verbunden sind, dringen sie in die Fettzellen ein und nehmen von dieser Besitz, bis sie schließlich zugrunde gehen. Irgend welche für das Fettgewebe charakteristische Veränderungen an diesen Zellen sind mir nicht aufgefallen.

Die Lymphocyten sind besonders bei frischen Fällen von Ödem zahlreich in der Umgebung der Kapillaren zu finden. Es sind die bekannten kleinen intensiv gefärbten protoplasmaarmen Formen. Von diesen findet man besonders in älteren Fällen von Ödem alle Übergänge zu den größeren protoplasmareichen Formen, wie sie oben als polymorphe Lymphocyten beschrieben sind. Daneben sieht man nun aber noch eigenartige rundliche oder mehr polygonale große Zellen mit intensiv gefärbtem, rundlichem oder ovalem Kern und enorm großem aus feinsten Körnchen bestehendem Protoplasma. Sie finden sich nur im Fettgewebe, d. h. in nächster Umgebung von fetthaltigen Zellen. Sie lagern sich vereinzelt oder oft zu mehreren den Fettzellen an,

können auch zwischen den bindegewebigen Zügen innerhalb der Läppchen neben gewöhnlichen polymorphen Lymphocyten liegen. Einzelne Fettzellen sind von einem förmlichen Ring solcher Zellen umgeben, welche sich gegenseitig abplattend mehr polygonale Form besitzen. Andere Fettzellen sind von länglichen polymorphen Lymphocyten gleichsam umflossen.

Fig. 7 zeigt eine derartige Fettzelle a, die zu Dreiviertel des Umfanges von derartigen Zellen (b) umgeben ist, während das letzte Viertel von einem länglichen polymorphen Lymphocyt (c) begrenzt ist.

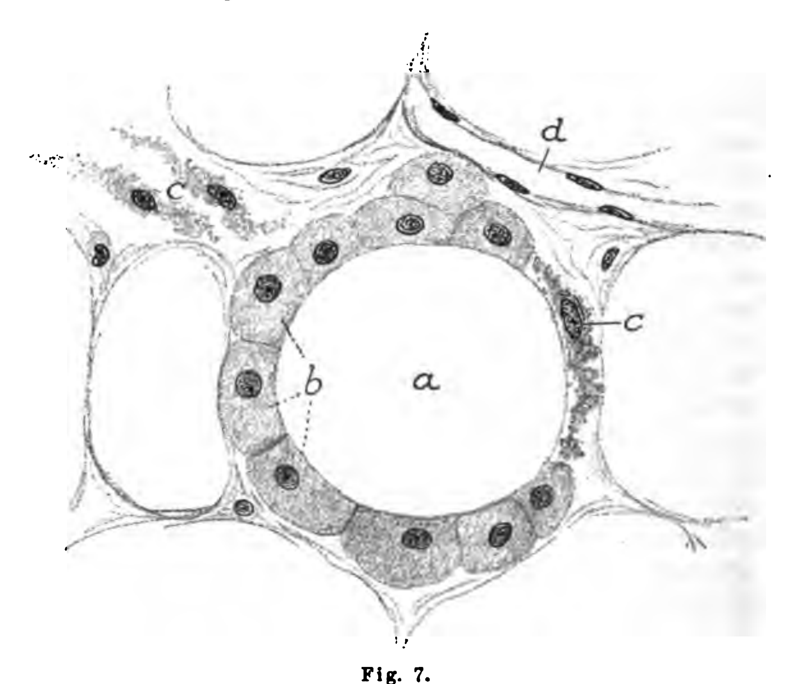


Fig. 7.
Fettzelle (*a*) umgeben von polymorphen Lymphocyten (*b* u. *c*), *d* Blutkapillare.

Leider ist der Kern der Fettzelle nicht mit getroffen. An anderen Stellen habe ich ihn sehr deutlich innerhalb der Fettzelle gesehen. Morphologisch scheinen die beiden runden und langgestreckten Zellarten nichts miteinander gemein zu haben, und doch lehrt die vergleichende Beobachtung, daß sie beide aus denselben Mutterzellen, den kleinen Lymphocyten entstehen. In Fig. 8 ist offenbar die Kontinuität zweier Fettkugeln unterbrochen, die großen freien Zellen sind in das Innere eingedrungen und haben scheinbar das Fett derselben aufgenommen. In der Umgebung des einen Fettkernes sieht man als Rest des Protoplasmas noch eine feine krümlige Masse. Man könnte dieses Bild im Sinne einer endogenen Zellbildung (Marchand) deuten. Die großen runden Zellen müßten dann durch Teilung der Fettzellen und ihrer

Kerne entstanden sein; die Fettzellen müßten also in diesen aufgegangen sein. Die Anwesenheit von zwei wohl charakterisierten Fettzellkernen, die sich sehr deutlich von den fremden Zellkernen unterscheiden, spricht mit Entschiedenheit gegen das Statthaben derartiger Vorgänge. Ich habe überhaupt nirgends Anzeichen gefunden, die die Annahme einer endogenen Zellbildung im Sinne MARCHAND's nötig machten. Es handelt sich hier zweifellos um fremde Zellen, die sich auf Kosten der Fettzelle vergrößert haben und infolge des Verlustes der abschließenden Membran der Fettkugel, sei es durch Bersten oder infolge äußerer Einwirkung in das Innere der Fettzelle eingedrungen sind (Fig. 8 b).

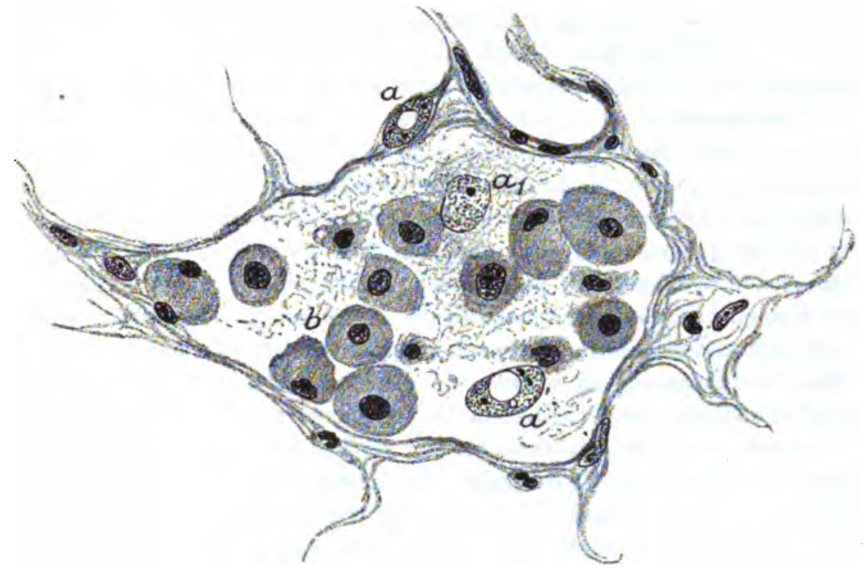


Fig. 8.
Polymorphe Lymphocyten, die in das Innere zweier Fettzellen eingedrungen sind. *a* Normale Kerne von Fettzellen, *a*, stark gequollener im Absterben begriffener Kern, *b* polymorphe Lymphocyten.

Auch die von den Franzosen beschriebenen Zellen mit der sog. „transformation granulo-graisseuse" scheinen mir zum Teil hierher zu gehören. Die Zellen zeigen übrigens verschiedene Größen, d. h. man findet verschiedene Übergänge, fast immer runde Formen, zu den kleinen Lymphocyten hin. Ich halte diese Zellen bestimmt für Abkömmlinge von Lymphocyten, welche sich infolge der Aufsaugung von Fett aus dem Protoplasmafett der Fettzellen vergrößert haben. Sie gehören also auch zu den polymorphen Lymphocyten. In der Nachbarschaft atrophischer Fettläppchen findet man zwischen dem umgewandelten feinfaserigen Bindegewebe (früherem Fettgewebe) manchmal Reihen von fünf, sechs und mehr zusammenliegenden polymorphen Lymphocyten mit

plumpen Ausläufern und demselben feinkrümligen Protoplasma und dem gleichen Kern. Man geht vielleicht nicht fehl, diese z. T. auf obige Zellen zu beziehen, die, früher im Kreise um die Fettkugel gelegen, nun sich in einer Reihe zwischen den übrig gebliebenen Fasern gesammelt und etwas unregelmäßigere Form angenommen haben.

In diesem bindegewebig transformierten Fettgewebe findet man vereinzelt noch freie Zellen, die den eben betrachteten an Form und Größe ähnlich sind. Doch ist ihr Kern bedeutend größer, oval, oft bläschenförmig, dem normalen Fettzellkern entsprechend. Einzelne sind auch wie diese an einer Seite eingekerbt. Das Protoplasma ist feinkrümlig, enthält manchmal eine kleine oder größere scharf konturierte Fettvakuole. Ich sehe in diesen Zellen einen Hinweis darauf, daß diese Zellen Fett in Protoplasma und Kern aufnehmen und zu fettzellenähnlichen Gebilden werden können. Nach ihrem Auftreten gerade in bindegewebig umgewandelten Fettgewebspartien halte ich sie für Lymphocyten, welche ihr Protoplasmafett, d. h. die Fettkugel durch allmähliche Verkleinerung verloren haben, deren Kern aber noch wie bei den normalen Fettzellen die bläschenförmige, d. h. durch Fetteinlagerung gedunsene Gestalt behalten hat. Die weitere Umwandlung würde sich sicher wie oben nach der Form polymorpher Lymphocyten hin gestalten. Die oben beschriebenen runden und polygonalen Zellen bilden die Übergänge zu den kleinen Lymphocyten innerhalb des Fettgewebes. Diese fettzellenähnlichen freien Zellen wären demnach den Ranvier'schen Klasmatocyten des Bindegewebes analog zu setzen, wie diese sind sie aber keine fixen Gewebsbestandteile, sondern diesem nur eingelagert. Im gut ausgebildeten Fettgewebe sind sie natürlich bei der dichtgedrängten Lage der Zellen nicht von den fixen Gewebszellen zu unterscheiden, bei der Atrophie derselben, beim Schwund der Fettkugeln, treten die Unterschiede deutlich zutage, die fixen Fettzellen werden zu Bindegewebszellen, die fettzellenähnlichen lymphocytären Zellen werden zu freien runden und schließlich zu klasmatocytenähnlichen Zellen. Die Berechtigung der Annahme, daß die freien Lymphocyten im Fettgewebe bei ihren ausgesprochen phagocytären Eigenschaften Fett in sich aufnehmen können, dürfte wohl kaum bezweifelt werden.

Neben diesen Zellen kommen im Fettgewebe längs der Gefäße noch gewöhnliche Klasmatocyten vor, welche sich entsprechend den Klasmatocyten des Bindegewebes verhalten; sie unterscheiden sich nicht von den polymorphen Lymphocyten, soweit diese nicht durch Fettaufnahme verändert sind.

Auch Mastzellen findet man reichlich längs der Blutgefäße des Fettgewebes. Sie haben oben schon Erwähnung gefunden.

Einteilung der Hautödeme.

Verschiedene Formen des Ödems sind zur Untersuchung gekommen: Odem bei hochgradigem Marasmus, bei allgemeiner oder lokaler venöser Stauung, bei akuter und chronischer Nephritis, bei akuter Miliartuberkulose. Die Reihe der verschiedenen Formen ist damit allerdings nicht geschlossen, es fehlen die sog. neuropathischen, rheumatischen, toxischen und essentiellen Formen, besonders auch das akute zirkumskripte Ödem Quincke's. Trotzdem scheint es mir erlaubt, an der Hand der beschriebenen Fälle die Frage zu erörtern, ob sich aus dem pathologisch-anatomischen Befund eine rationelle anatomische Einteilung ergeben könnte. Denn Begriffe, die eigenartige formative und funktionelle Reize zur Erklärung beanspruchen, sind zu hypothetischer Natur, um etwas über den Charakter, den pathologisch-anatomischen Vorgang sagen zu können.

Die lockere Beschaffenheit gewisser Hautteile und des Unterhautzellgewebes bringt es mit sich, daß dieselben auf Zirkulationsstörungen irgend welcher Art, die mit Flüssigkeitsaustritt verbunden sind, durch eine unter Umständen sehr hochgradige Volumszunahme und teigige Konsistenz reagieren. Dieses hervorstechendste Symptom wurde daher auch zum Ausgangspunkt jeder Betrachtung und Benennung genommen, doch muß man sich klar sein, daß man es eben nur mit einem Symptom zu tun hat, das im Gefolge sehr verschiedener wirksamer Ursachen auftreten kann, und dessen sichtbare pathologische anatomische Begleiterscheinungen sehr verschieden sein können. Zur Beurteilung und Klassifizierung der Ödeme in streng anatomischem Sinne wird man auf die letzteren natürlich besonderes Gewicht legen müssen.

Es scheint mir danach zweckmäßig, zwei große Hauptgruppen, das nichtentzündliche und das entzündliche Ödem, zu unterscheiden. Beim nichtentzündlichen Ödem kann man als Unterabteilungen das kachektische und das Stauungsödem unterscheiden.

Bei jedem Ödem der Haut handelt es sich um Zirkulationsstörungen, hervorgerufen durch oder verbunden mit Gefäßwandalteration im Sinne einer vermehrten Durchlässigkeit der Kapillarwände und einer Störung der Lebenstätigkeit der Endothelzellen. Diese letztere darf man sich jedoch nicht so vorstellen, daß die Endothelien durch irgendwelchen Reiz zu vermehrter Funktion als Sekretionsorgane angeregt würden, sie kann vielmehr nur in einem dem Grad der Störung entsprechenden partiellen oder totalen Wegfall ihrer Funktion bestehen. Es erscheint mir überhaupt nicht logisch, annehmen zu wollen, daß z. B. ein entzündlicher Reiz, der zerstörend auf eine Gewebsart einwirkt, zu gleicher Zeit die Funktion einer anderen erhöhen könnte. Jedes Zeichen einer erhöhten Funktion, z. B. einer Zellproliferation, kann in diesem Fall, von Geschwülsten selbstverständlich abgesehen, nur der Ausdruck reparatorischer Vorgänge sein, wobei allerdings unter Umständen das zur Ergänzung des Verlustes nötige

Maß überschritten werden kann. Der Zusammenhang dieser Vorgänge mit dem pathologisch wirksamen Agens ist daher stets nur ein indirekter, im angewandten Falle nach E. ZIEGLER als Heilungsvorgang zu betrachten. Diese Gefäßwandschädigung kann durch einfache Ernährungsstörung infolge mechanischer Verhältnisse bedingt sein, oder durch eine chemisch, destruierend wirksame Substanz.

Das nichtentzündliche Ödem.

Die Ödeme dieser Gruppe sind, wie erwähnt, die Folge von Zirkulationserschwerungen verbunden mit Ernährungsstörungen der Gefäßwandzellen. Die Wandung der Kapillaren wird durchlässiger, es kommt zum Austritt einer gewöhnlich eiweißarmen, doch verschieden konzentrierten Flüssigkeit. Diese verbreitet sich in der bekannten Weise im Gewebe. Ihr mischen sich alsbald Lymphocyten und meist auch rote Blutkörperchen bei, welche sich in polymorphe Schollen resp. in Pigment umwandeln. Dieser Gruppe sind die kachektischen und die Stauungsödeme zuzuzählen.

1. Das kachektische oder marantische Ödem.

Von dieser Ödemform kann man dann sprechen, wenn sich Flüssigkeitsaustritt leichten Grades bei hochgradig marantischen Individuen findet, ohne daß eine Klappenerkrankung des Herzens oder ein lokales Zirkulationshindernis vorliegt. Es tritt meist nur in geringem Grade auf und zwar nur an den abhängigen Körperpartieen, mit Vorliebe in der Haut der Füße und Unterschenkel. Die zellulären Beimengungen, Lymphocyten und rote Blutkörpenchen, sind im allgemeinen gering, die Gefäße sind wenig mit Blut getüllt. Stets bestehen ausgesprochene Zeichen von Atrophie, vor allem am Fettgewebe.

Das Ödem ist so entstanden zu denken, daß infolge der allgemeinen Inanition der Herzmuskel wie die Gefäßwandzellen stark geschwächt sind. Es kann daher in den distalen Körpergegenden, zumal bei mangelnder Muskeltätigkeit, einmal leicht zu Stauungen im Bereich der venösen Kapillaren, sodann zu Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen kommen, unter Zirkulationsbedingungen, die bei normal widerstandsfähigen Endothelzellen noch nicht zu abnormer Durchlässigkeit der Kapillarwände geführt hätten.

Man kann über die Berechtigung, diese Ödemform aufzustellen, streiten. Man könnte sie ebenso auch als leichte Grade von Stauungsödem auffassen. Doch glaube ich, daß man unter den genannten Bedingungen für ihre Zulässigkeit eintreten kann.

Fall I gibt ein gutes Beispiel von marantischem Ödem des Unterschenkels.

2. Das Stauungsödem.

Dieses Ödem kann die Folge einer Lymph- oder einer Blutgefäßstauung sein.

a) Ödem durch Lymphstauung.

Boddaert hat nachgewiesen, daß Unterbindung des Lymphstranges neben der Vena jugularis externa, der keine Kollateralen mit anderen Gebieten hat, Ödem des Kopfes und Halses zur Folge hat, ebenso Unterbindung des tiefen Halslymphstranges. Die Transsudation beginnt zwischen der Ligatur und der ersten nächsten Lymphdrüse und schreitet peripher fort, die Zahl der Lymphocyten im Lymphstrang wird vermehrt, schließlich kommt es zum Austritt derselben. Ferner zeigte er, daß Unterbindung des Lymphstranges des Armes ein Stauungsödem nach Unterbindung der Armvene verstärkt. Boddeart hat damit die Möglichkeit eines Lymphstauungsödems erwiesen.

In den Lymphströmungsverhältnissen und den reichlichen Anastomosen liegt es begründet, daß dasselbe nur selten und dann als lokales Ödem auftritt. Die Blutgefäße können dabei normales Verhalten zeigen. In der Umgebung der Lymphgefäße, auch der Lymphscheiden der Gefäße, liegen reichlich kleine Lymphocyten. Rote Blutkörperchen und Leukocyten fehlen.

Fall II scheint mir in der Hauptsache ein lokales Lymphstauungsödem infolge Verlegung eines Lymphgefäßgebietes des Oberarms durch Karcinommassen zu sein. Ich glaube, daß kleinste Lymphstauungsödeme gar nicht so selten sind. Die kleinen Lymphocytenherde, die man so häufig in rasch wachsenden Geschwülsten findet, könnten m. E. teilweise sehr wohl der Ausdruck solcher Stauungen in kleinen Lymphgefäßen sein, die keine Kollateralen haben oder deren Kollateralen verlegt werden.

Lymphstauung kann auch zu Blutstauungsödem hinzutreten und dieses verstärken.

b) Ödem durch Blutstauung.

Das Ödem durch Stauung im Venensystem ist das häufigste aller Ödeme. Es kann die größten Dimensionen annehmen, beginnt gewöhnlich an den distalen abhängigen Körperteilen und kann sich über die ganze Körperoberfläche verbreiten. Es ist charakterisiert durch stärkere Gefäßfüllung, besonders des venösen Systems, Austritt einer wechselnden, aber nie sehr hochgradig eiweißreichen Flüssigkeit und Beimengung von reichlich roten Blutkörperchen und Lymphocyten. Als Zufälligkeitsbefund kann man ganz vereinzelt auch einen vielkernigen Leukocyten finden.

Es kommt zustande durch fehlerhafte oder ungenügende Funktion der Klappenapparate des Herzens oder Strömungswiderstände im kleinen oder großen Kreislauf, welche nicht durch genügende Mehrarbeit des

Herzmuskels kompensiert ist, oder durch Insuffizienz der Herztätigkeit, durch Lungenemphysem etc. Zunächst kommt es zu Dilatation der Venen und der Kapillargebiete, verlangsamter, schlechterer Versorgung derselben mit sauerstoffhaltigem Blut, infolge davon zu regressiven Ernährungsstörungen, also auch zu Schädigung der Kapillarendothelien und zu erhöhter Durchlässigkeit der Wandung.

Das Stauungsödem kann auch lokal auftreten durch thrombotischen Verschluß einer Vene, deren Gebiet nicht durch Anastomosen einen anderen genügenden Abfluß erhält.

Das entzündliche Ödem.

Das entzündliche Ödem ist in seiner hochgradigsten Form, der Phlegmone, absolut charakteristisch. Die Gefäße, besonders die Arterien, sind prall mit Blut gefüllt, das Gewebe, besonders das subkutane, ist von Unmassen von Leukocyten, ferner von roten Blutkörperchen und Lymphocyten durchsetzt, die fixen Gewebsbestandteile zeigen starke Schädigung bis zum vollständigen Zerfall, das ganze Gewebe ist von einer schnell gerinnenden eiweißreichen Flüssigkeit durchtränkt.

Wo aber Gewebszerfall, reichlich Leukocyten, Fibrinausscheidung zu finden sind, da handelt es sich histologisch zweifellos um entzündliche Vorgänge. Ich glaube nun, daß bei jeder Entzündung, wie Weigert und E. Ziegler wollen, partieller oder totaler Zelluntergang zum Wesen des entzündlichen Vorganges gehört, und daß das tote Gewebe, oft auch daneben die Entzündungsursache, die Leukocyten des Blutes zur Auswanderung veranlaßt. Jedenfalls ist soviel sicher, daß totes Gewebe positiv chemotaktisch auf die Leukocyten, überhaupt entzündungserregend wirkt. Die Gewebsschädigung kann nun so geringfügig sein, daß sie nach den gewöhnlichen Methoden histologisch nicht augenfällig wird, auch die fibrinöse Ausschwitzung kann ganz fehlen, in diesem Falle sind wir nur auf das Verhalten der freien Zellen und eventuell die Gefäße angewiesen, denn der Eiweißgehalt der Flüssigkeit spielt histologisch keine Rolle. Sobald also in einer Ödemflüssigkeit unter den freien Zellen die ein- und vielkernigen Leukocyten relativ vorherrschen, glaube ich das Ödem den entzündlichen zuzählen zu müssen. Wie erwähnt, kann man aus der Anwesenheit von einem oder zwei Leukocyten im ganzen Präparat nichts erschließen, sie müssen relativ das Übergewicht haben. Es muß hier etwas im Gewebe dazu gekommen sein, was diese beim nichtentzündlichen Ödem fehlenden Zellen zur aktiven Auswanderung veranlaßt, und eben dieses Neue, sei es nun abgestorbenes Gewebe oder sonst eine chemotaktisch wirksame Substanz (abgestorbene Bakterien und deren Auslaugungsprodukte), gehört zum Wesen der Entzündung. Das Austreten der roten Blutkörperchen und z. T. auch der Lymphocyten ist nur der Ausdruck der natürlich gleichzeitig bestehenden Gefäß-

alteration und vermehrten Durchlässigkeit. — Der Eiweißgehalt der Flüssigkeit ist vielleicht als Indikator für die Schwere der Schädigung der Kapillarendothelien zu betrachten. — Unter diesen Gesichtspunkten lassen sich die thermischen, toxischen, infektiösen und andere Formen zwanglos unterordnen. Gewiß gehören auch viele Fälle von zirkumskriptem akutem Ödem, vielleicht auch manche der sog. neuropathischen Formen hierher. Interessant ist, daß auch das Ödem bei akuter Miliartuberkulose (Fall XVII) danach zu den entzündlichen zu rechnen ist. Auch die nephritischen Ödeme sind entzündlicher Natur. Die Verhältnisse liegen aber hier etwas verwickelter, indem häufig auch Stauungen im Gefäßsystem infolge ungenügender Herzkraft sich geltend machen können. Sodann treten nicht selten Sekundärinfektionen hinzu. Ich hoffe diese Frage bald an geeignetem Material eingehender untersuchen zu können. In zwei Fällen von chronischer parenchymatöser Nephritis (Fall XIII und XIV) fand ich keine Leukocyten, sondern neben Erythrocyten nur noch Lymphocyten. Dies scheint dem entzündlichen Charakter dieser Ödeme zu widersprechen. Demgegenüber muß man aber Folgendes berücksichtigen: Bei jeder akuten Entzündung leichteren Grades verschwinden die Leukocyten rasch, sobald das akute Stadium vorüber ist, d. h. wenn die chemotaktisch wirksamen Substanzen unschädlich gemacht oder weggeschafft sind. Der größte Teil ist zugrunde gegangen, ein geringerer in die Gefäßbahn zurückgekehrt. Die lebenskräftigeren Lymphocyten und ihre polymorphen Umwandlungsformen bleiben jedoch unversehrt, während die roten Blutkörperchen zerfallen. Man hat dann ein histologisches Bild vor sich, das den entzündlichen Charakter kaum mehr erkennen läßt. Es kann sogar noch zu weiterem Austritt von Lymphocyten, auch von roten Blutkörperchen kommen. Der Grund hierfür liegt darin, daß nach Ablauf der eigentlich entzündlichen Vorgänge die Schädigung der Gefäßwände noch eine Zeitlang fortbestehen kann, als deren sichtbares Zeichen vermehrte Durchlässigkeit und Austritt von Lymphocyten und roten Blutkörperchen statt hat. Man muß daher, um den Charakter eines Ödems sicher beurteilen zu können, die zuletzt vom Ödem befallenen Stellen oder möglichst frische Fälle untersuchen. Wie man sieht, unterscheidet sich ein derartiges chronisch entzündliches Ödem fast gar nicht von den nichtentzündlichen Formen, denn bei leichten Graden der Entzündung können auch die sonst leicht wahrnehmbaren begleitenden Proliferationsvorgänge so gering sein, daß sie nicht in die Augen fallen. Es scheint mir nicht zweckmäßig, aus diesen Verhältnissen heraus den Begriff der lymphocytären Entzündung konstruieren zu wollen, denn dann könnte man schließlich das Wort Entzündung auf alle mit Gefäßstörung verbundenen Vorgänge anwenden. Doch ist der Unterschied zwischen einfacher Ernährungs- und Zirkulationsstörung und eigentlicher Entzündung oft nur ein geringer, nur gradueller, denn auch ein Stauungsödem wird zu einem

entzündlichen, dann wenn z. B. infolge von Gefäßthrombose ein Gewebsabschnitt der ischämischen Nekrose verfällt, indem die abgestorbenen Gewebsmassen eine akut entzündliche Reaktion auslösen können.

Auch die Tuberkulose, die gewöhnlich als eminent chronische Erkrankung verläuft, scheint keine Ausnahme von der beschriebenen Regel zu machen, indem bei akutem Ausbruch derselben, z. B. bei akuter Miliartuberkulose, die freien Zellen zunächst auch Leukocyten sind.

Die schwerste rasch tödlich verlaufende, mit Ödem der Haut verbundene Streptokokkensepsis scheint eine Ausnahme von der Regel zu machen, indem sich in der Ödemflüssigkeit gar keine Formelemente vorfinden (Fall XXI). Ich habe gezeigt, daß der Grund in der enormen Toxizität der Bakterien und ihrer Produkte zu suchen ist, welche alle Zellen, die mit ihnen in Berührung kommen, lähmt und abtötet, so daß in der Umgebung der von der Entzündung befallenen Gefäße nur die eine Komponente der entzündlichen Exsudation, nämlich der Austritt einer rasch gerinnenden Flüssigkeit zur Geltung kommt, während die ihrer Beweglichkeit verlustig gegangenen Leukocyten nicht zur Auswanderung gelangen. Daß später nach Ablauf der stürmischsten Erscheinungen durch nachrückende Elemente ein solcher Austritt bewerkstelligt werden kann, scheint mir außer jedem Zweifel. Diese Erscheinungsform der Entzündung hat Marchand schon beschrieben, auch E. Ziegler erwähnt sie bei der Besprechung der Streptokokkeninfektionen; sie kann in Fällen schwerster Sepsis auch an den inneren Organen zur Erscheinung kommen.

Um es nochmals zu betonen, fasse ich das entzündliche Ödem als die Folge einer Gewebs- und Gefäßläsion auf, bei welcher die Anhäufung gewisser pathologischer chemisch wirksamer Substanzen die Leukocyten des Blutes zur aktiven Auswanderung veranlaßt, während die durch die Gefäßläsion bedingte erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren den Austritt von kleinen Lymphocyten und roten Blutkörperchen und einer Flüssigkeit begünstigt, deren Eiweißgehalt abhängig ist von dem Grad der Schädigung der Endothelzellen. Das Vorherrschen von Lymphocyten gegenüber den roten Blutkörperchen bei manchen Formen der Entzündung erklärt sich durch die aktive Beweglichkeit derselben.

Zusammenfassung.

Die Ödeme der Haut und des Unterhautzellgewebes zerfallen histologisch in zwei Hauptgruppen, die nichtendzündlichen und die entzündlichen. Zu den ersten gehören die marantischen, die Blut- und Lymphstauungsödeme. Sie sind charakterisiert durch Dilatation und erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße, die ihren Anfang in den subkutanen Kapillaren nimmt. Der sichtbare Ausdruck der Gefäßwandschädigung

ist der gesteigerte Austritt von Flüssigkeit und von Lymphocyten und roten Blutkörperchen. Unter dem Einfluß dieser Flüssigkeit wird das Bindegewebe gelockert, die Bündel in die fibrillären Bestandteile aufgesplittert. Das Epithel kann in Form von Blasen abgehoben werden.

Die Bindegewebszellen bleiben stets in Verbindung mit zu Fasern differenzierten Protoplasmafortsätzen, ihr undifferenzierter Protoplasmarest kann Flüssigkeitsvakuolen erhalten, die sich unter Umständen auch auf die Fasern eine Strecke weit fortsetzen, die Kerne quellen etwas. Die elastischen Fasern können quellen, sich verbreitern und feine herniöse Ausstülpungen des Elastins aufweisen, sind aber im allgemeinen sehr widerstandsfähig. Die roten Blutkörperchen zerfallen und wandeln sich in feinkörniges Pigment um, das von Zellen aufgenommen wird, oder sie werden aufgelöst. An den dilatierten Venen können sklerotische Wandverdickungen vorkommen. Die Lymphocyten stammen aus den Blutgefäßen, zu einem kleinen Teil, bei vorhandener Lymphstauung, aus den Lymphgefäßen. Sie wandeln sich unter Vergrößerung von Kern und Protoplasma in vielgestaltige Zellen, polymorphe Lymphocyten, um, welche mit den Polyblasten Maximow's, den leukocytoiden Zellen Marchand's, den Krümelzellen v. Marschalkò's und z. T. auch mit den Plasmazellen Unna's identisch sind. Sie lagern sich in ihren späteren Umwandlungsformen dem Gewebe, besonders auch der Adventitia der Gefäße, der Umgebung der Drüsen und dem Fettgewebe ein, und entsprechen dann den Ranvier'schen Klasmatocyten. Diese Umbildungsvorgänge haben ihr Vorbild in der Entstehung der Klasmatocyten aus den normalerweise in der Umgebung der Kapillaren befindlichen Lymphocyten. Sie sind amöboider Bewegung fähig und haben ausgesprochene phagocytäre Eigenschaften. Die Ehrlich'schen Mastzellen entstehen ebenfalls aus den kleinen Lymphocyten, entsprechen also den Klasmatocyten, unterscheiden sich aber durch die metachromatisch färbbaren Granula. Die polymorphen Lymphocyten gehen nicht in Bindegewebszellen über, treten auch nicht in nähere Beziehung zu den Fasern. Ein Teil bleibt als Klasmatocyten, ein anderer als Mastzellen erhalten, ein anderer geht zugrunde.

Bei länger bestehendem Ödem sieht man stets Zeichen von Atrophie des Gewebes, vor allem des Fettgewebes und der epithelialen Bestandteile, deutliche Wucherungsvorgänge fehlen. Die Fettzellen sind durch Aufnahme von Fett vergrößerte Bindegewebszellen und gehen bei der Atrophie in diese über. Im Fettgewebe sind stets reichlich Klasmatocyten vorhanden, die z. T. durch Aufnahme von Fett im Protoplasma und Kern Fettzellen ähnlich geworden sind. Beim Ödem und bei der Atrophie des Fettgewebes werden diese frei und verlieren z. T. das Fett, ohne in Beziehung zu den Bindegewebsfasern zu treten. Die polymorphen Lymphocyten können auf Kosten der Fettzellen Fett aufnehmen und sich stark vergrößern.

Das entzündliche Ödem ist bedingt durch das Auftreten gewisser chemisch wirksamer Stoffe, welche zu stärkerer Gewebs- und Gefäßläsion und Gewebstod führen können, und durch ihre Anwesenheit oder durch die Zerstörungsprodukte zu aktiver Auswanderung und vermehrter Ansammlung zunächst der viel- und polymorphkernigen Leukocyten des Blutes führen. Bei hochgradiger Auswanderung treten auch reichlich einkernige Leukocyten auf. Diese können sich ebenfalls durch Vergrößerung von Kern und Protoplasma umgestalten. Das Schicksal der Leukocyten ist Untergang und Resorption der Abbauprodukte oder seltener Rückwandung in die Gefäßbahn. Die ebenfalls vorhandene Schädigung der Gefäßwände kündigt sich wieder durch die erhöhte Durchlässigkeit und das Auftreten von roten Blutkörperchen und Lymphocyten an. Letztere bleiben nach Ablauf der akuten Entzündung und dem Verschwinden der Leukocyten allein übrig und machen die gleichen Umbildungsvorgänge durch, wie beim nichtentzündlichem Ödem. Zu den entzündlichen Ödemen gehören auch gewisse nephritische Ödeme.

Der Flüssigkeitsaustritt erfolgt nicht durch eine Erhöhung der sekretorischen Tätigkeit der Kapillarendothelien unter irgendwelchen pathologischen funktionellen Reizen, sondern ist der Ausdruck einer Schädigung derselben, welche zu Verminderung bis vollständigem Verlust ihrer regulatorischen Funktion führen kann.

Literaturverzeichnis.[1]

1) Arnold, Altes und Neues über Wanderzellen, Virch. Arch. 132 1893.
2) —, Über die Geschicke der Leukocyten bei der Fremdkörperembolie, Virch. Arch. 133 1893.
3) —, Über Diapedesis, Virch. Arch. 57 1873.
4) Albu, Zur experimentellen Erzeugung von Ödem und Hydropsieen, Virch. Arch. 166 1901.
5) Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 1896.
6) Boddaert, Nouvelles études expériment. sur l'oedème lymphatique, Leiden's Festschrift 1902.
7) Cohnheim, Allgemeine Pathologie, 1882.
8) Cornil et Ranvier, Manuel d'Histologie pathol. 1901.
9) —, Histol. pathol. du tissu conjonctif et des séreuses, Le mouv. médic. 11 1872.
10) Ehrlich u. Lazarus, Die Anämie, Wien 1898.
11) Grawitz, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung, Verh. d. internat. Kongr. d. Med. in Berlin Bd. II 1890.
12) Heidenhain, Zur Lehre von der Lymphbildung, Arch. f. d. ges. Physiologie 49 1891.
13) Jores, Regressive Veränderungen der elastischen Fasern, Ergebn. d. allg. Path. VIII 1902.

[1]) Die Literatur über experimentelle Erzeugung und die Mechanik und Physiologie des Ödems bis 1897 siehe bei Cohnstein, Ödem und Hydrops, Ergebnisse d. allg. Pathol. III 1897.

14) Landerer, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluß auf die örtliche Blut- und Lymphbildung, Leipzig 1883.
15) Marchand, Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern, Ziegler's Beitr. Bd. 4 1889.
16) —, Prozeß der Wundheilung, 1901.
17) Maximow, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe, Ziegler's Beitr. 5. Suppl. 1902.
18) —, Weiteres über Entstehung, Struktur und Veränderung des Narbengewebes, Ziegler's Beitr. Bd. 34 1903.
19) —, Über entzündliche Bindegewebsneubildung bei der weißen Ratte und die dabei auftretenden Veränderungen der Mastzellen und Fettzellen, Ziegler's Beitr. Bd. 35 I 1904.
20) v. Mražek, Handbuch der Hautkrankheiten. Rabl, Histologie. Pinkus, Allgemeine Pathologie.
21) v. Marschalkò, Über die sog. Plasmazellen, ein Beitrag zur Kenntnis der entzündlichen Infiltrationszellen, Arch. f. Derm. u. Syph. 30 1895.
22) —, Zur Plasmazellenfrage, Centralbl. f. allgem. Path. 10 1899.
23) Neumann, Virch. Arch. 1903.
24) Pappenheim, Wie verhalten sich die Unna'schen Plasmazellen zu Lymphocyten? II. u. III., Virch. Arch. 166 1901.
25) —, Über das Vorkommen einkerniger Zellen im Urethralsekret, Virch. Arch. 164 1901.
26) Ranvier, Des Clasmatocytes, Comptes rend. hébd. d. séances de l'acad. des sciences 110 1890.
27) —, Des Clasmatocytes, ib. 116 1893.
28) —, Arch. d'anat. mikroskop. 1899—1900.
29) —, Des lésions du tissu conjonctif lâche dans l'oedème, Compt. rend. etc. Nr. 13 1871.
30) Renaut, Modifications du tissu conjonctif lâche au début de l'oedème passive (non inflammatoire) et dans sa période d'état, XIII. Congr. internat. d. méd., Paris 1900.
31) Reinke, Experimentelle Untersuchungen über die Proliferation und Weiterentwicklung der Leukocyten, Ziegler's Beitr. 1889.
32) v. Recklinghausen, Handbuch der allg. Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung, Stuttgart 1883.
33) Ribbert, Beiträge zur Entzündung, Virch. Arch. 150 1897.
34) Reddingius, Die Zellen des Bindegewebes, Ziegler's Beitr. 29 1901.
35) Sack, Note sur le tissu adipeux, Ann. de Dérmatol. et de syphilographie No. 11 1895.
36) Senator, Über seltene sog. essent. Formen der Wassersucht, Charité-Annalen 25 1900.
37) Stöhr, Lehrbuch der Histologie IX. Aufl. 1901.
38) Schlesinger, Über die familiäre Form des akuten zirkumskripten Ödems, Wien. klin. Woch. 14 1897.
39) Schottländer, Über Eierstockstuberkulose, Jena 1897.
40) Unna, Hautkrankheiten, Lehrbuch d. spez. path. Anat. von Orth 1894.
41) —, Über Plasmazellen, insbesondere beim Lupus, Monatsh. f. prakt. Dermatol. 12 1891.
42) —, Über die Bedeutung der Plasmazellen für die Genese der Geschwülste der Haut, der Granulome und anderer Hautkrankheiten, Berl. klin. Wochenschr. Bd. 12 1892.
43) Young, William, Zur Anatomie der ödematösen Haut, Zeitschr. f. prakt. Heilk. 36 1868.
44) Ziegler, Untersuchuugen über die pathol. Bindegewebs- und Gefäßneubildung, Würzburg 1876.
45) —, Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelelemente mit besonderer Berücksichtigung der Histogenese der Riesenzellen, Würzburg 1875.
46) —, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung, Verhandl. d. 10. internat. Kongr. d. Med. Bd. II, Berlin 1890.
47) —, Lehrbuch der allgem. u. spez. path. Anatomie 10. u. 11. Aufl. 1902 u. 1903.

XVII.

Ein beachtenswerter Fall von kongenitaler Halskiemenfistel

nebst einer Übersicht über die in der normalen Ontogenese des Menschen existierenden Vorbedingungen solcher Mißbildungen.

Von

Prof. Dr. J. Aug. Hammar,
Upsala.

Hierzu Tafel XV Figur 1 u. 2, Tafel XVI Figur 7–10.

Bei einem Schafsfötus von 75 mm St.-Sch.-L., der seit langer Zeit sich in der Materialsammlung des hiesigen histologisch-embryologischen Laboratoriums befand und der, in Müller's Flüssigkeit fixiert, in Spiritus aufbewahrt war, fesselte es zufälligerweise meine Aufmerksamkeit, daß sich an der Vorderseite des Halses zwei kleine warzenförmige Erhabenheiten fanden. Sie saßen symmetrisch an jeder Seite der Mittellinie etwa 4 mm voneinander entfernt in der Höhe des obersten Endes der Luftröhre.

Zur feineren Untersuchung wurde die mittlere Partie des Halses mit den Wärzchen ausgeschnitten und transversal gegen die Längsachse des Halses in 18 μ dicke Serienschnitte zerlegt. Die Serie wurde in Hämatoxylin und Eosin nachgefärbt und in Balsam montiert.

Bei dem mikroskopischen Durchsehen der Serie ergab sich (Taf. XV Fig. 1 u. 2), daß jedes Wärzchen einen epithelialen Gang (D. prc.) enthielt; an der kranialen Fläche des Wärzchens ungefähr an der Mitte zwischen seiner Spitze und seiner Basis mit einer spaltenförmigen Mündung beginnend, geht der Gang dorsalwärts und etwas nach außen und hinten. An der rechten Seite schließt er sich der Halsthymus (Fig. 2 Thym.) direkt an; an der linken Seite biegt er in einen weit schmäleren epithelialen Gang (Fig. 1 Thym.') über, welcher kranialwärts fortgehend erst in der Larynxgegend den Charakter der Halsthymus

annimmt. Diese Umbiegung liegt etwa an der entsprechenden Stelle, wo rechts der Anschluß an die Thymus erfolgt. An der linken Seite ist eine typische Halsthymus an der betreffenden Strecke nicht vorhanden.

Was den feineren Bau dieser an den Wärzchen mündenden Gänge betrifft, so sind sie beide mit mehrschichtigem Epithel von eben demselben Bau wie der Epidermisüberzug der Wärzchen ausgekleidet. Durch die Mächtigkeit der epitrichialen Schicht ist das Lumen besonders in der ventralen Hälfte der Gänge stark verengt, unregelmäßig spaltenförmig. Dorsalwärts werden die Gänge etwas schmäler, die Epithelschichten weniger, die Lichtungen freier.

Wo der rechte Gang an der Thymus blind endet, legt er sich mit seinem etwas erweiterten Endstück (Fig. 2 V. prc.) der Vorderseite des Organs derart an, daß seine hintere Wand mit demselben gänzlich zu verschmelzen und das Thymusgewebe hier eine Strecke lang die unregelmäßig gestaltete Lichtung des Ganges direkt zu begrenzen scheint.

Links wiederum wird, wie gesagt, der Zusammenhang mit der Thymus durch ein unverästeltes schmales Rohr kranialer Richtung vermittelt. Dieses Rohr ist mit einem einfachen Cylinderepithel ausgekleidet; es verschmilzt an seinem kranialen Ende gleichfalls mit dem typischen Thymusgewebe. Da ähnliche aber kürzere Rohrstücke auch im Verlaufe der rechten Halsthymus zu finden sind, ist es nicht zu bezweifeln, daß dem betreffenden Rohr die Bedeutung einer unentwickelten Strecke der Halsthymus beizumessen ist.

Es läßt sich also sagen, daß beide an den Wärzchen beginnenden Gänge in innigem Anschluß an die Thymus enden.

Kranialwärts von der Anschlußstelle beginnt an jeder Seite ein kurzes rundliches Knorpelstäbchen (Fig. 1 Kn.) das ventrolateralwärts von dem betreffenden Schilddrüsenhorn (Fig. 1 Thyr. m.) und medioventralwärts von der Halsthymus in die Höhe steigt, um im Niveau des untersten Schildknorpelrandes und lateralwärts von ihm frei zu enden. Bei normal entwickelten Schafsembryonen fehlt hierzu jedes Gegenstück.

Derartige Halsanhänge glocken- oder warzenförmiger Gestalt sollen nach der Zusammenstellung v. HEUSINGER's [1]) bei den Schweinen, Schafen und Ziegen gar nichts Ungewöhnliches sein, ja sogar für die erstgenannten beiden Tierarten als Charakter gewisser Rassen gelten. v. HEUSINGER vermutete eine Beziehung dieser Bildungen zu den Halskiemenfisteln, wenngleich eine solche Beziehung nur in vereinzelten Fällen und lediglich für die Schweine wahrscheinlich gemacht war.

[1]) L. v. HEUSINGER, Die Halskiemenfisteln des Menschen und der Tiere, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin Bd. 2 1876.

Es erscheint mir wenig glaublich, daß der Gegenstand in den 28 Jahren, welche seit der Veröffentlichung v. HEUSINGER's verflossen sind, keine Bearbeitung erfahren hätte. In den mir zugänglichen nicht (veterinär) fachmäßigen Literaturübersichten habe ich indessen nichts derartiges gefunden.

Daß es sich in meinem Falle um unvollständige kongenitale äußere Halskiemenfisteln handelt, liegt auf der Hand. Um ihr ungewöhnliches Verhalten, besonders ihre Endigung an der Thymus verständlich zu machen, ist ein entwicklungsgeschichtlicher Exkurs nötig. Ich lege demselben die Ergebnisse einer mit Hilfe rekonstruktiver Methoden ausgeführten, vorläufig nur teilweise veröffentlichten [1]) Untersuchung zugrunde.

Eine Übersicht über die in Betracht kommenden embryologischen Tatsachen hier zu geben, scheint mir um so mehr angezeigt, als die für ihre Zeit sehr verdienstliche Zusammenstellung von v. KOSTANECKI und v. MIELĘCKI [2]) auf die klassischen Darlegungen von HIS und RABL gegründet sind; diese sind aber eben von dem betreffenden Gesichtspunkt aus etwas unvollständig, teilweise auch nicht ganz exakt.

Da es a priori möglich ist, daß eine Hemmungsmißbildung wie die kongenitalen Halsfisteln in verschiedenen Momenten der normalen Entwicklung einsetzen kann, ist es für die Beurteilung dieser Mißbildungen von Belang, nicht nur die Verhältnisse bei der höchsten Entwicklung des Kiemenapparates, sondern auch den Weg, welchen seine regressiven Veränderungen durchlaufen, zu kennen. Ich schildere also diese beiden Momente jedes für sich, dabei die Verhältnisse beim Menschen, welche ich besonders studiert habe, der Schilderung zugrunde legend; nach mir zugänglichen Stadien von Schafsföten zu urteilen, scheint die Entwicklung des Schafes nur in nebensächlichen Punkten in den betreffenden Beziehungen von der des Menschen abzuweichen.

Bei einem Menschenembryo von 8 mm Nl. hat der Schlundspaltenapparat seine höchste Entfaltung erreicht.[3]) Die äußeren Schlundfurchen

---

[1]) J. A. HAMMAR, Zur allgemeinen Morphologie der Schlundspalten des Menschen. Zur Entwicklungsgeschichte des Mittelohrraums, des äußeren Gehörganges und des Paukenfells beim Menschen, Anat. Anz. Bd. XX 1901. Derselbe, Das Schicksal der zweiten Schlundspalte beim Menschen. Zur vergleichenden Embryologie und Morphologie der Gaumentonsille, ibid. Bd. XXII 1902. (Ausführlicher unter dem Titel: Studien über die Entwicklung des Vorderdarms und einiger angrenzenden Organe, Abteil. I: Arch. f. mikr. Anat. Bd. 59 1902, Abteil. II: ibid. Bd. 61 1902.) Derselbe, Zur Bildungsgeschichte des Halses (Deutsches Resumee), Upsala Läkarefören's Förhandlingar N. S. Bd. 7 1903.

[2]) K. v. KOSTANECKI und A. v. MIELĘCKI, Die angeborenen Kiemenfisteln des Menschen, Virch. Arch. Bd. 120 u. 121 1890.

[3]) Diese Behauptung erfordert in gewisser Hinsicht eine Reservation. Es kommt nämlich bei einem früheren Stadium (Embryo von

gehören vorzugsweise der lateralen Körperfläche an; die drei ersten, insbesondere die erste und die zweite biegen davon ein wenig auf die ventrale Fläche über. Das Versenken vom vierten Schlundbogen und den ihn abgrenzenden Furchen in die Tiefe hat schon begonnen, und die Entstehung eines Sinus praecervicalis (His) ist also eingeleitet.

Die inneren Schlundtaschen gehören gleichfalls vorzugsweise der schmalen Seitenwand des Schlundes an; den dicht von dieser Wand ausgehenden Abschnitt der Tasche nenne ich im Folgenden ihren lateralen Schenkel. Von der Schlundseitenwand greifen aber sämtliche Taschen mit ventralen Verlängerungen oder Schenkeln auf die ventrale Schlundwand über; die drei ersten Taschen erheben sich auch mit dorsalen Verlängerungen über die dorsale Schlundwand.

Es ist nun zu bemerken, daß an keiner der „Schlundspalten“ ein Anschluß zwischen den Schlundfurchen und den betreffenden Taschen in der ganzen Länge ihrer Ausdehnung stattfindet. Dieser Anschluß und das damit verknüpfte Vorhandensein einer Verschlußmembran gestaltet sich an jedem Spaltenpaare etwas verschieden.

Die erste Schlundtasche legt sich also nur mit dem lateralen Rand ihrer dorsalen Verlängerung an die entsprechende Furche und zwar an die dorsalste Strecke derselben an. In ihrem ganzen sonstigen Verlauf sind die beiden Gebilde durch eine relativ mächtige Bindegewebsschicht voneinander getrennt.

Die dorsale Verlängerung der zweiten Schlundtasche ist frei; diese Tasche legt sich aber mit ihrem lateralen Schenkel sowie mit dem lateralen Rand ihrer bedeutenden ventralen Verlängerung an die zweite Furche an. Diese Anlegung umfaßt etwa den ganzen Abschnitt der zweiten Furche, welcher an der lateralen Körperwand verläuft. An dieser Schlundspalte ist die Ausdehnung der Verschlußmembran am größten; hier scheint auch eine normale Rückbildung derselben, gewöhnlich nur partieller Natur am öftesten stattzufinden.

Die Berührung der dritten und vierten Schlundtaschen mit ihren Furchen ist eine recht beschränkte. Sie umfaßt hauptsächlich den lateralen Schenkel der Taschen; auch hier nehmen die epithelialen

---

5 mm Nl.) vor, daß der menschliche Schlunddarm vorübergehend die Anlage einer fünften Schlundspalte zeigt. Es tritt der Abschnitt des Schlundes, welcher als die erste Anlage des postbranchialen Körpers (der lateralen Schilddrüsenanlage) zu bezeichnen ist, an einer sehr beschränkten Stelle mit dem äußeren Ektoderm in unmittelbaren Kontakt. Da diese Berührungsstelle zwischen dem vergänglichen fünften Aortenbogen und dem sechsten liegt, trägt sie die Kriterien einer epithelialen Verschlußmembran einer Schlundspalte. Bei einem etwas älteren Embryo (von 7,2 mm Nl.) wird der Kontakt wieder vermißt. Falls es sich hier um ein normales Vorkommnis handelt, was ich vorläufig anzunehmen geneigt bin, ist die Dauer dieser fünften „Schlundspalte“ offenbar so kurz, daß sie für die uns hier interessierenden Verhältnisse wahrscheinlich ohne Belang ist.

Verschlußmembranen nur die dorsalen Abschnitte der betreffenden Furchen ein.[1])

Es sind also vorzugsweise die dorsalen Abschnitte der Schlundfurchen, unmittelbar ventralwärts von den bezüglichen Schlundspaltenorganen, welche an den Schlundtaschen direkt anliegen. Die Strecken, an welchen diese Vorbedingung für die Entstehung kompleter kongenitaler Halsfisteln durch Entwicklungshemmung vorhanden, sind aber nichtsdestoweniger auf dieser Entwicklungsstufe relativ groß.

Wenn man eine Anzahl der in der Literatur niedergelegten Fälle solcher Mißbildung durchmustert, gewinnt man bald die Überzeugung, daß die Entwicklungshemmung, welche zur Fistelbildung der fraglichen Art führt, mit großer Wahrscheinlichkeit meistens erst in einer späteren Periode der Ontogenese einsetzt, wo die Schlundspalten schon in regressiver Metamorphose begriffen sind.

Diese regressiven Veränderungen bestehen bekanntlich in einer Lostrennung der ektodermalen Furche von der entsprechenden entodermalen Tasche, in einer damit verknüpften Vertilgung der größten Strecken der ersteren und in einer mehr oder weniger durchgreifenden Reduktion der letzteren. Diese verschiedenen Prozesse nun vollziehen sich an jedem Schlundspaltenpaare auf eine etwas abweichende Weise. Da dieser Rückbildungsprozeß in vielen Punkten weniger eingehend in der Literatur geschildert wird, sind auch hier eigene Untersuchungen der Darstellung zugrunde gelegt worden.

Die erste Schlundfurche wird durch zwischenwucherndes Bindegewebe von ihrer Schlundtasche getrennt. Bei einem 11,7 mm langen Menschenembryo ist nur das am meisten dorsal reichende zipflige Ende der fraglichen Tasche mit der Furche in Berührung; bald danach ist auch dieses gelöst. Von der Furche bleibt ein intermediärer ventralwärts von der Verschlußmembran gelegener Teil erhalten. Als Ohrmuschelgrube (Fossa conchae, Fossa angularis [His]; (Taf. XVI Fig. 8 und 10 F. conch.) bildet er die als Cymba und Cavitas conchae und Incisura intertragica bezeichneten Vertiefungen des äußeren Ohrs. Aus ihrer Mitte wächst der äußere Gehörgang nach einwärts. Der dorsale und der ventrale Abschnitt der ersten Furche schwindet bald gänzlich.

Der dorsale Schenkel der ersten Schlundtasche bildet einen integrierenden Bestandteil der primären Paukenhöhle (Fig. 8—10 pr. P.).

---

[1]) Daß beim Menschen eine solche epithehiale Verschlußmembran auch an der vierten Schlundspalte zur Ausbildung kommt, muß besonders hervorgehoben werden, da dies von verschiedenen Autoren verneint worden ist. Die Ursache für diese abweichende Angabe dürfte darin zu suchen sein, daß hier der Anschluß relativ spät in der Entwicklung erfolgt und sich früh wieder löst, so daß er bei seiner kurzen Dauer leicht übersehen wird.

Die ventrale Verlängerung der nämlichen Tasche atrophiert und schwindet gänzlich.

Die Trennung der zweiten Schlundfurche von ihrer Tasche wird ebenfalls durch zwischenwucherndes Mesenchym bewirkt, erfolgt aber in entgegengesetzter Richtung wie die der ersten, d. h. dorsoventralwärts. Hierbei wird die Furche sukzessive verkürzt, aber gleichzeitig auch vertieft, so daß ihre Öffnung schließlich den Charakter eines runden Loches erhält, das in ein relativ langes dorsokranial aufsteigendes Rohr (Fig. 8 Kg.) führt. Dasselbe endet an dem Überbleibsel der zweiten inneren Tasche (Fig. 8 Schl. t. II) mit einem kurzen freien Blindschlauch (Fig. 8 Org. II), der das zweite Schlundspaltenorgan darstellt. Unfern seines blinden Endstücks liegt das Rohr der inneren Schlundtasche auf einer kürzeren Strecke von der dorsalen Seite an, ist aber in einem gewissen Entwicklungsstadium durch die epitheliale Verschlußmembran immer noch von ihr getrennt.

Dieses Rohr ist der von Rabl beschriebene Kiemengang, welcher jedoch nach Rabl entodermalen Ursprungs sein soll. Es ist bei Menschenembryonen von 8,3, 10,7 und 11,7 mm vorhanden. Es obliteriert und schwindet im Laufe der normalen Entwicklung bald gänzlich (Fig. 9 Kg.) und ist bei einem 13,2 mm langen Embryo fast völlig verschwunden.

Die zweite Schlundtasche geht gleichzeitig ein, so daß von ihr nur die wenig umfangreiche dorsale Verlängerung übrig bleibt; letztere wird später in die Anlage der Tonsille — die Tonsillenbucht — hineingezogen. An der Bildung der Rosenmüller'schen Grube nimmt sie keinen Teil, was älteren Angaben gegenüber hervorgehoben sein mag.

Die dritte und vierte Schlundfurche werden, wie durch die klassischen Darlegungen von His und Rabl schon längst bekannt ist, durch das Überwachsen des zweiten Schlundbogens in die Tiefe des Sinus praecervicalis versenkt. Allein das Schicksal dieses Sinus gestaltet sich in den Einzelheiten etwas anders als die genannten Autoren es schildern. Durch allseitige Verengung seiner Mündung wird der Sinus allmählich in eine Blase — Vesicula praecervicalis (Fig. 8 V. prc.) — umgewandelt, welcher nur durch einen schmalen Gang — Ductus praecervicalis (Fig. 8 D. prc.) — mit der Oberfläche vorläufig verbunden bleibt.

Sowohl der Kiemengang wie der Ductus praecervicalis münden am Boden einer an der Körperoberfläche sichtbaren Furche, welche bei Tieren, wo der Kiemendeckel- (Opercular-) Fortsatz wohlentwickelt ist, durch denselben überdeckt wird und als Subopercularfurche zu bezeichnen ist; beim Menschen hingegen ist dieser Fortsatz nur andeutungsweise vorhanden, weshalb die die Gänge empfangende Furche sich als einen integrierenden Bestandteil der den Kopf von der Brust trennenden Präcervicalfurche (Fig. 8 S. prc.) darstellt.

Die Vesicula praecervicalis faßt also in sich die Überreste der dritten und vierten Schlundfurche, verhält sich aber den entsprechenden Schlundtaschen gegenüber nicht ganz gleichmäßig. Gegen die dritte Schlundtasche (Fig. 8 Schl. t. III) bzw. ihren Rest bewahrt die Blase eine intime Anlagerung, welche früher zu ihrer Benennung „Vesicula thymica“ (KASTSCHENKO) oder sogar zu ihrer Verwechslung mit der Thymusanlage Veranlassung gegeben hat.

Von der vierten Schlundtasche liegt die Vesicula praecervicalis mehr entfernt, entsendet aber in laterokaudaler Richtung eine gang- oder strangförmige Verlängerung, den Ductus thyreocervicalis (Fig. 8 D. tc.), der mit der nämlichen Tasche (Fig. 8 Schl. t. IV) und der ihr angehörigen lateralen Schilddrüsenanlage (Fig. 8 Thyr. l.) in Verbindung tritt. In diesem seinen Verlauf umgreift der letztgenannte Gang den vierten Aortenbogen von der lateralen und der kaudalen Seite schlingenförmig.

Während die dritte und vierte äußere Furche diese Veränderungen erfahren, haben sich an den entsprechenden Schlundtaschen die Anlagen der Thymus (Fig. 8 Thym.) und der Parathymus, resp. der Thyreoidea lateralis und der Parathyreoidea ausgebildet. Unter Wahrung ihres Zusammenhanges mit diesen respektiven Anlagen haben sich die dritte und die vierte Tasche jede für sich gegen den Schlund zu stielen begonnen. Es entstehen dadurch zwei Paare von entodermalen Gängen, die Ductus thymopharyngei (Fig. 8 D. tm. ph.), welche die blasenförmigen Überreste der dritten Schlundtaschen mit dem Pharynx verbinden, und die Ductus thyreopharyngei (Fig. 8 D. tr. ph.), welche gleichfalls die ähnlich gestalteten Reste der vierten Tasche mit dem Schlunde in Verbindung setzen.

Die im Anschlusse an diese beiden „Schlundspalten“ entstandenen vier Gänge — Ductus praecervicalis, Ductus thyreocervicalis, Ductus thymopharyngeus und Ductus thyreopharyngeus — sind bei einem 11,7 mm langen Menschenembryo, dessen Vorderdarm in Fig. 8 Taf. XVI nach einer Plattenrekonstruktion wiedergegeben ist, schön zu sehen; in der nächsten Zeit fallen sie der Atrophie anheim. Die beiden ektodermalen Gänge machen den Anfang.

Zuerst scheint der Ductus thyreocervicalis zu schwinden; dies geschieht wahrscheinlich unter dem Einfluß des Zuges, welchen der zu dieser Zeit sich kaudalwärts verschiebende vierte Aortenbogen auf ihn ausüben muß. Schon bei einem Embryo, der dieselbe Länge wie der bisher beschriebene 11,7 millimeterige Embryo, aber eine etwas vorgeschrittenere allgemeine Entwicklung (Fig. 9) besitzt, ist er verschwunden.

Der Ductus praecervicalis ist am selbigen Objekt auch abgeschnürt, ist aber an der linken Seite noch als ein lateralgerichteter blinder Stiel der Vesicula praecervicalis vorhanden (Fig. 9 D. prc.).

Die letztgenannte Blase (Fig. 9 V. prc.) wird durch die Obliteration der fraglichen Gänge von der Körperoberfläche gänzlich isoliert, behält

aber immer noch ihre nahe Anlagerung an der dritten Tasche und deren Derivaten bei. Sie wird immer mehr verkleinert. Zwei Menschenembryonen von 17 bzw. 18,5 mm Nl. (Fig. 7 V. prc.) repräsentieren die ältesten Stadien, in welchen ich sie wiedergefunden habe. Bei einem Fötus von 21 mm Länge ist sie schon gänzlich verschwunden.

Unter den entodermalen Gängen atrophiert, wie es scheint, der Ductus thymopharyngeus zuerst. Bei dem älteren 11,5 mm langen Embryo ist er schon beiderseits abgeschnürt (Fig. 9). Die Ductus thyreopharyngei erhalten sich etwas länger; bei einem 13,2 mm langen Embryo sind allerdings auch sie abgetrennt (Fig. 10 D. tr. ph.).

Abnormerweise kann das Abschnüren und Schwinden sich verspäten. Bei dem Menschenembryo von 18,5 mm Nl. (Fig. 7) ist der Ductus thymopharyngeus dexter in seiner ganzen, der Ductus thymopharyngeus sinister in seiner größten Ausdehnung als solider Zellstrang noch vorhanden. Auch die beiden Ductus thyreopharyngei sind noch als kontinuierliche Epithelstränge in ihrer ganzen Länge zu sehen.

Nach dem Schwinden der entodermalen Gänge gehen auch die übrigen Reste der dritten und vierten Tasche allmählich ein. Die erstgenannten Taschenreste sind in meiner Serie bei einem 24,4 mm langen Menschenembryo zum letzten Mal zu sehen, die letztgenannten schon bei einem 21 millimeterigen verschwunden.

Aus obigen Darstellungen erhellt, daß es in der normalen Ontogenie des Menschen recht mannigfache Vorbedingungen für die Entstehung kongenitaler Halsfisteln auf der Grundlage der „Schlundspalten“ gibt, — mannigfacher als z. B. v. Kostanecki und v. Mielęcki (l. c.) an der Hand der damals vorliegenden embryologischen Ergebnisse es vermuten konnten.

Im Bereiche der ersten „Schlundspalte“ ist es eigentlich nur der dorsale Abschnitt, wo ein Anschluß zwischen dem ektodermalen und dem entodermalen Komponenten der „Spalte“ wirklich stattfindet, aus welchem lediglich durch Hemmung der Entwicklung eine komplete Fistel hervorgehen könnte. Da die Fossa conchae aus einer mehr ventralwärts gelegenen Strecke derselben Schlundfurche hervorgeht, sollte eine solche Fistel im oberen Teil der Ohrmuschel, bzw. in der Gegend über derselben zu suchen sein. Ein von dieser Stelle nach der Paukenhöhle führender Fistelgang ist meines Wissens niemals wahrgenommen worden. In der Tat bietet die folgende Entwicklung, bei der recht bald eine bedeutende Verschiebung der primären Paukenhöhle in ventraler Richtung erfolgt, bei der ferner möglicherweise eine Reduktion der dorsalen Verlängerung der ersten Schlundtasche stattfindet und schließlich in der fraglichen Gegend Verknorpelungs- und Verknöcherungsprozesse sich abspielen, zahlreiche Momente, die ein Bestehen einer

derartigen Kommunikation ohne tiefgreifende Änderungen des normalen Entwicklungsverlaufs kaum gestatten würden.

Der Abschnitt der ersten Schlundfurche, aus welchem der äußere Gehörgang einwächst, sowohl als die weiter ventralwärts liegende Strecke derselben Furche kann selbstverständlich keine komplete Fistel lediglich durch Hemmung der Entwicklung hervorbringen, da hier eine Berührung mit der ersten Schlundtasche auf keiner Entwicklungsstufe vorhanden ist. Besonders soll hier hervorgehoben werden, daß ein Foramen Rivini niemals eine solche Deutung erlaubt; die beiden Räume, die obere Paukenfelltasche und der äußere Gehörgang, zwischen welchen es eine Verbindung vermittelt, sind nämlich beide sekundärer Natur und werden erst lange nach dem Schwinden der Schlundspalten angelegt.

Die Entstehung äußerer inkompleter Fisteln ober- und unterhalb des äußeren Gehörganges auf dem Boden unvollständig geschlossener Teile der ersten äußeren Furche ist dagegen a priori nicht auszuschließen.

Aus der zweiten Schlundfurche geht der Kiemengang hervor. Durch Atrophie der epithelialen Verschlußmembran tritt sein Lumen in direkte Verbindung mit dem Schlunde eben in der Gegend, wo auf der Grundlage des bestehenden Restes der zweiten Schlundtasche die Tonsillenbucht entsteht. Eine Ausmündung in dieser Gegend ist deshalb auch mit Recht schon lange als ein Kriterium der Herstammung einer kongenitalen Halsfistel aus der zweiten Schlundspalte angesehen worden.

Die einfachen Verhältnisse, welche der Kiemengang darbietet, lassen ihn, wie es scheint, relativ leicht persistent werden; die allermeisten kongenitalen Halsfisteln stammen offenbar von ihm her.

Die u. a. von v. Kostanecki und v. Mielęcki gehegte Ansicht, welche nach ihnen allgemein acceptiert zu sein scheint, daß dieser Typus der einzig existierende wäre, wird durch den Fall, der mir zum Ausgangspunkt dieser Erörterung diente, direkt widerlegt; hierüber mehr unten.

Es ist zu erwarten, und wird durch die z. Z. vorliegende Kasuistik erhärtet, daß auch inkomplete Fisteln sich auf dem Boden des Kiemengangs ausbilden können. Je nachdem das äußere oder das innere Ende des Ganges persistiert, entsteht eine äußere oder innere solche Fistel.

In betreff der dritten und vierten Schlundspalte kann von dem Zeitpunkte an, wo die Ausbildung des Sinus praecervicalis vollzogen ist, die Bildung einer (primär) äußeren Fistel im Anschluß an eine dieser Spalten nur mit dem Ductus praecervicalis als Ausgangspunkt geschehen.

Wenn dieser Gang nebst seiner blinden erweiterten Endstücke, der Vesicula praecervicalis, erhalten bleibt, entstände also eine nach der Halsthymus, bzw. nach der Parathymus leitende Fistel.

Wäre daneben der Ductus thyreocervicalis wegsam geblieben, könnte die Fistel auch nach der Schilddrüse, bzw. nach der Glandula parathyreoidea führen. Da indessen der Ductus thyreocervicalis sehr vergänglicher Natur ist, und da sein Verschwinden wahrscheinlich mit der Verschiebung des vierten Aortenbogens in kaudaler Richtung in ursächlichem Zusammenhang steht, muß ein solcher Fistelgang gewiß eine recht große Seltenheit sein.[1])

Innere Halsfisteln (Schlunddivertikel) aus der dritten und vierten Schlundtasche würden durch das Bestehenbleiben des Ductus thymopharyngeus, resp. des Ductus thyreopharyngeus entstehen können. Die aus der dritten Tasche stammende Fistel sollte demnach vom oberen Abschnitte des Sinus pyriformis des Schlundes nach der Parathymus oder nach der normalerweise beim Menschen schon im frühen Embryonalleben schwindenden Halsthymus ziehen.

Die inneren Fisteln aus der vierten Schlundtasche sollten durch einen Anfang am untersten Abschnitte des Sinus pyriformis und eine Endigung im Anschlusse an die Schilddrüse, bzw. die Glandula parathyreoidea charakterisiert sein.

Bei dem 18,5 mm langen Embryo, dessen rekonstruktiv wiedergegebene Schlundgegend in Fig. 7 Taf. XVI abgebildet ist, hat sich, wie schon gesagt, die Abschnürung der betreffenden entodermalen Gänge verspätet; es kann das Bild also gewissermaßen als Illustration des ersten Stadiums der Entstehung solcher Fistelformen dienen.

Für das Zustandekommen kompleter Halsfisteln der dritten und der vierten Schlundspalte scheinen die normalen Verhältnisse nicht besonders günstig. Für die dritte Spalte würde es voraussetzen das gleichzeitige Persistieren des Ductus und der Vesicula praecervicalis, des dritten Schlundspaltenrestes und des Ductus thymopharyngeus nebst einer Aufhebung der normalen Trennung der Präcervikalblase und des Schlundspaltenrestes. Da die beiden letztgenannten von der Arteria carotis communis und dem Nervus vagus eingefaßt liegen, würde ein solcher Fistelgang durch seine Passage zwischen diesen beiden Gebilden wohl charakterisiert sein.[2])

---

[1]) Man könnte hier an die von CUSSET (Congrès français de chir. 1886) veröffentlichten Fälle, besonders an den Fall I denken. Bei denselben, welche ich indessen nur aus der Zusammenstellung v. KOSTANECKI's und v. MIELĘCKI's kenne, soll bei einem 22 jährigen Weibe ein in der Mittellinie 3 cm oberhalb des Sternum beginnender angeborener Gang abwärts gegen das Sternum geleitet haben. Bei der Operation fühlte man einen Strang bis in das Mediastinum anticum verlaufen. Es kann aber diese Mißbildung, insofern diese spärlichen Angaben ein Urteil erlauben, auch von der dritten Schlundspalte ausgegangen sein und mit einer Entwicklungshemmung der Thymus zusammenhängen (Persistieren des Ductus und der Vesicula praecervicalis, des Restes der dritten Tasche und der Halsthymus).

[2]) Es scheint mir nicht unwahrscheinlich, daß der von BARTELS (Diss.,

Noch ungünstiger für das Entstehen einer kompleten Fistel gestalten sich die Verhältnisse an der vierten Spalte. Hier wären die Vorbedingungen das Offenbleiben des Ductus und der Vesicula praecervicalis, des Ductus thyreocervicalis, des Restes der vierten Schlundtasche und des Ductus thyreopharyngeus. Dazu kommt, daß eine solche Fistel schlingenförmig den Aortenbogen links, die Arteria subclavia rechts umfassen muß! Ohne eingreifende Umänderungen in dem normalen Verhalten dieser großen Arterienstämme dürfte wohl eine solche Fistel kaum zustande kommen können.

Aus dem Angeführten ist ersichtlich, daß es in der Endigungsweise und dem Verlauf kongenitaler Halsfisteln Momente gibt, die in günstigen Fällen das Beziehen dieser Mißbildungen auf gewisse embryonale Gebilde zu ermöglichen versprechen. In betreff der kutanen Mündung derartiger Fisteln ist dies hingegen offenbar weit weniger der Fall. Die Autoren heben ihre wechselnde Lage hervor. Schon die Anamnese vieler der bekannten Fälle spricht von einem nach der Geburt erfolgten Durchbruch als die Ursache der äußeren Mündung. In allen solchen Fällen kann natürlich der Lage derselben in der Regel keine Bedeutung beigemessen werden. Hierzu kommt, daß eine derartige sekundäre Entstehung einer äußeren Fistelmündung auch für das Fötalleben nicht ganz auszuschließen ist.

Aber auch in der Lage der wirklich primären äußeren Öffnung ist wenig für die verschiedenen Arten der Fisteln Charakteristisches zu erwarten. Sehen wir nämlich von den Fisteln der ersten Schlundspalte ab, so dürfte die primäre äußere Öffnung einer Halskiemenfistel vorzugsweise entweder auf die des Kiemengangs oder auf die des Ductus praecervicalis zurückzuführen sein. Schon im frühen Fötalleben liegen nun die äußeren Mündungen dieser beiden Gänge an jeder Seite einander so nahe, daß ein merkbarer Unterschied ihrer Lage in späteren Stadien auch nicht zu erwarten ist. Beim Menschen mit seinem relativ kurzen Hals entspricht die Mündungsstelle etwa dem unteren Teil der lateroventralen Halsfläche[1]; dies stimmt gut mit der großen Zahl von Halsfisteln überein, wo die angeborene äußere Mündung in der Gegend des unteren Endes des Kopfnickers sich fand.

Jena 1890) mitgeteilte Fall von RIEDEL ein Beispiel einer solchen Fistel darstellt. Es handelte sich hier um eine rechtsseitige komplete Fistel bei einem 14jährigen Knaben, deren äußere Öffnung am Innenrande des M. sternocleidomastoideus dicht über der Articulatio sternoclavicularis lag, und welche von da aus „hinter den Gefäßen“ nach dem Rachen verfolgt werden konnte. Im oberen Ende des Ganges fand sich hohes Cylinderepithel, in der Nähe der äußeren Öffnung geschichtetes Plattenepithel.

[1]) Nach meinen bisherigen Erfahrungen zu urteilen, dürfte bei Tieren mit längerem Hals die Stelle ein wenig mehr kranialwärts zu suchen sein, was zu dem von mir hier mitgeteilten Falle recht wohl stimmt.

Kleinere Variationen in der Lage dürften sich teils auf individuelle Wachstumsverschiebungen, teils auf Wechselungen in der individuellen Länge des beim Menschen rudimentären Opercularfortsatzes zurückführen lassen; je besser ausgeprägt der fragliche Fortsatz, je weiter nach unten am Halse muß ceteris paribus die Fistelöffnung verschoben werden. Auch eine Verschiebung der fraglichen Öffnung an die Mittellinie heran oder von ihr weg dürfte sich aus einer individuell verschiedenen „Verwachsungs"-Art dieses Fortsatzes herleiten lassen.

Es ist endlich kaum nötig besonders hervorzuheben, daß vieles von dem, was ich hier betreffs der Entstehung kongenitaler Halsfisteln angeführt habe, auch für die Genese derartiger Cysten verwertbar ist. Auf diese Verhältnisse näher einzugehen, habe ich aber hier keine Veranlassung.

Kehren wir nach diesem Exkurs zu dem anfangs beschriebenen Fall von kongenitalen Halsfisteln zurück, so läßt sich ihr Ursprung leicht bestimmen. Diese im Anschluß an die Halsthymus endenden Gänge sind offenbar durch das Persistieren des Ductus (und teilweise wenigstens der Vesicula) praecervicalis beider Seiten entstanden.

Einen zweiten solchen Fall habe ich in der mir zugänglichen Literatur nicht angetroffen, und ich habe mich um so mehr veranlaßt gefühlt, den vorliegenden mitzuteilen, als er einen direkten Beweis dafür abgibt, daß kongenitale Halsfisteln auch im Anschluß an die dritte Schlundspalte entstehen können.

Betreffs der Tafelerklärung siehe am Ende des folgenden Aufsatzes.

Upsala, den 9. April 1904.

XVIII.

Ein Fall von Nebenlunge bei einem Menschenfötus von 11,7 mm Nackenlänge.

Von

Prof. Dr. J. Aug. Hammar,
Upsala.

Hierzu Tafel XV Figur 3 u. 4, Tafel XVI Figur 5 u. 6, 8—10.

Anläßlich einiger Studien über die Entwicklung des Vorderdarms ist meine Aufmerksamkeit auf folgenden Fall von Lungenanomalie gelenkt worden, der mir die Veröffentlichung zu verdienen scheint.

Es handelt sich um einen Menschenembryo von 11,7 mm Nackenlänge (im fixierten Zustande gemessen), welchen die hiesigen anatomischen Sammlungen der Güte des Herrn Dr. H. v. Unge in Norrköping verdanken. Das Objekt kam in Formol fixiert in meine Hände; Anamnese fehlt. Es wurde in Serienschnitte von 12 μ Dicke zerlegt und in Hämatoxylin und Eosin nachgefärbt. Von einigen kleineren Defekten, welche die Lungen nicht berühren, abgesehen, war es gut erhalten. In der Entwicklung schien der Embryo der Nr. 17 der His'schen Normentafel am nächsten zu entsprechen.

Bei der Verfolgung der Verästelungen des Bronchialbaumes fiel es nun sofort auf, daß an der linken Seite sich zwei Epithelbläschen fanden, welche ganz isoliert ohne jedwede Verbindung mit den Epithelröhrchen waren.

Das eine Bläschen (Taf. XV Fig. 3 ep.) ist ganz klein und nur in sechs der 12 μ dicken Schnitte zu sehen. Nur in den zwei mittleren derselben zeigt es eine freie Lichtung, in den übrigen ist die Wand tangential geschnitten. Es befindet sich im obersten (dorsokranialen) Abschnitte der linken Lunge von dem interstitiellen Bindegewebe des Organs ebenso umgeben wie die Luftröhrenäste. Seine Form, nach der

Rekonstruktion sowie nach der direkten Messung bzw. Berechnung zu urteilen, war eine von oben nach unten etwas abgeplattet sphärische (0,072 mm Höhe, 0,1 mm Breite).

Das andere Epithelbläschen (Taf. XV Fig. 4 nl.) ist etwas größer, im Durchschnitte etwa von Eiform mit größtem Durchmesser (lateroventralwärts gerichtet) von ungefähr 0,14 mm, mit größter Höhe (9 Schnitte à 12 μ) von ungefähr 0,11 mm. Es befindet sich von den Lungen gänzlich abgetrennt in der Mitte einer selbständigen, pleuraüberzogenen Bindegewebsmasse von länglich ovaler Form [Querschnitt etwa rund mit ungefähr 0,25 mm Durchmesser; Höhe (28 Schnitte à 12 μ) etwa 0,34 mm]. Diese ovoide Bildung liegt in der linken Pleurahöhle, dorsalwärts vom linken oberen Lungenlappen ohne Verbindung mit der Lunge. Auch von der Pleura parietalis ist sie fast gänzlich frei. Nur von ihrem oberen etwas zugespitzten Ende geht ein ganz dünner, kurzer, bindegewebiger Stiel (Taf. XV Fig. 3 St.) nach vorn und außen (lateroventralwärts) zum obersten Ende der linken Pleura, wo er sich inseriert.

Ich habe sowohl die Luftröhrenverästelungen samt den Epithelbläschen (in 85facher Vergrößerung) wie die Lungen mit der ovoiden Bildung in toto (42fache Vergrößerung) nach der Born'schen Methode rekonstruiert und verweise für die nähere Auffassung der Lage- und Formverhältnisse auf die bezüglichen Bilder, (Taf. XVI Fig. 9 u. 5).

Was den Bau der Epithelbläschen anbetrifft (Taf. XV Fig. 3 u. 4), so stimmt er mit dem der Bronchien des betreffenden Embryos genau überein; sowohl die Weite des Lumens als die Höhe und die Struktur des umgebenden Epithels sind ganz dieselben, so daß es an dem einzelnen Durchschnitte nicht möglich ist, die Bläschen von den typischen Bronchialverzweigungen zu unterscheiden. — Etwaige Anzeichen einer Atrophie oder Degeneration des Epithels sind nicht zu finden. Eine Mitose ist in der Epithelwand des größeren Bläschens zu sehen, sonst fehlen auch Zellvermehrungsbilder.

Was das umschließende Bindegewebe anbetrifft, so hat es in der Umgebung des kleineren Bläschens denselben gefäßreichen Charakter wie sonst in dem fraglichen Lungenlappen. Auch die im Anschluß an die Bronchien vorkommende leichte Gewebsverdichtung fehlt hier nicht.

In dem das größere Bläschen umschließenden Ovoid besitzt das Bindegewebe auch dasselbe Aussehen wie das interstitielle Bindegewebe der Lungen. Beachtenswert ist hier nur das gänzliche Fehlen aller Gefäße; auch der Stiel ist ganz gefäßlos.

Aus der gegebenen Darstellung erhellt, daß es sich ohne Zweifel hier um Gebilde handelt, die mit der Lungenanlage zusammengehören. Was das größere und selbständigere derselben anbelangt, reiht es sich

offenbar den in der Literatur schon befindlichen Fällen von „accessorischen Lungen“ enge an.

Während aber, wie aus der von EPPINGER neuerdings[1]) gegebenen Übersicht hervorgeht, die bisher veröffentlichten Fälle Erwachsene oder Kinder betreffen, kann vorliegender Fall ein besonderes Interesse beanspruchen wegen des frühen Entwicklungsstadiums, in welchem die Mißbildung hier zur Beobachtung gekommen ist. Es läßt sich hieraus eine vertiefte Einsicht in die Entstehungsweise derartiger Mißbildungen erhoffen.

Es sind vor allem zwei Möglichkeiten, welche sich zur Erklärung derselben darbieten: einmal die Entstehung aus einer überzähligen primären Lungenanlage; oder zweitens die sekundäre Abschnürung in einem späteren Entwicklungsstadium. Für die erstgenannte Eventualität haben sich u. A. DÜRCK, QUEUREL, WECHSBERG und neuerdings LEWISOHN ausgesprochen; auch EPPINGER neigt offenbar zu derselben Ansicht hin. Eine sekundäre Abschnürung wiederum nehmen u. A. FÜRST, SPRINGER und VOGEL an.

Es fragt sich nun, ob vorliegender Fall es erlaubt, in dieser Beziehung eine Entscheidung zu treffen.

Daß das kleinere im Oberlappen der linken Lunge eingeschlossene Bläschen mit ziemlicher Sicherheit ein Derivat der oberen Primärknospe dieser Lunge ist, läßt sich wohl mit vollem Fug annehmen. Schon dies spricht ja einigermaßen zugunsten eines derartigen sekundären Entstehungsmodus auch des größeren, selbständigen Bläschens.

Ein Vergleich des Rekonstruktionsbildes Fig. 5 mit dem auf ähnliche Weise gewonnenen Bild Fig. 6 (nach einem 13,2 mm langen Menschenembryo, dessen Lungen normal gebildet waren, den Lungen des 11,7 millimeterigen Embryos aber in der Entwicklung etwas nachstanden) lehrt, daß das Bindegewebsovoid, welches das größere Epithelbläschen einschließt, dem hintersten obersten Teil des Oberlappens der normalen linken Lunge entspricht. Dieses größere Epithelbläschen muß demnach, falls es durch sekundäre Abschnürung entstanden ist, aus demselben Lobus stammen, in welchem das kleinere Bläschen sich findet, was auch in gewissem Grade in die Richtung einer gemeinsamen Ursprungsweise weist.

Aber dies alles sind doch lediglich Wahrscheinlichkeiten. Ein schwerwiegenderer positiver Beweis wäre hingegen erbracht, wenn es möglich wäre, im Bronchialbaum einen den Epithelbläschen entsprechenden Defekt nachzuweisen.

Mehrere Rekonstruktionen des menschlichen Vorderdarms in nahestehenden jüngeren wie älteren Entwicklungsstadien, welche ich für

---

[1]) LUBARSCH-OSTERTAG's Ergebnisse der allgem. Pathol. und pathol. Anatomie Jg. VIII 1902, Wiesbaden 1904.

andere Zwecke angefertigt habe, bieten eine gute Gelegenheit, dieser Frage nahe zu treten; ich will deshalb an der Hand dieser Modelle die normale Bronchialverästelung des Oberlappens der linken Lunge zunächst verfolgen, dann auf den fraglichen Embryo von 11,7 mm zurückkommen.

Schon bei einem Menschenembryo von 8,3 mm Nl. zeigt sich die knospenförmige Anlage des linken oberen Primärbronchus (des ersten ventralen hyparteriellen Bronchus nach Aeby) an ihrem freien Ende in dorsoventraler Richtung etwas ausgezogen.

Bei zwei Embryonen von 10,0, bzw. 10,3 mm Nl. zeigt der fragliche Primärbronchus schon zwei sekundäre Äste, einen ventrolateralen und einen dorsalen. Letzterer ist der linke Apicalbronchus Narath's.

Kommt dann in der Serie ein 11,7 mm langer Embryo (Taf. XVI Fig. 8), der in der Entwicklung dem bisher beschriebenen gleich langen deutlich nachsteht. Hier ist jeder der beiden sekundären Äste in der Bildung neuer endständiger Knospen begriffen, und zwar sind von den aus dem ventrolateralen Sekundärbronchus hervorsprossenden tertiären Asten der eine (III v.) ventral, der andere (III dl.) dorsolateral gerichtet, also beide ungefähr in derselben Querschnittsebene gelegen. Von den aus dem dorsalen Sekundärbronchus hervorgehenden Ästen liegt hingegen hauptsächlich der eine, kranialwärts gerichtete (III kr.), nach oben, der andere, dorsalwärts sehende (III d.), mehr nach unten.

Diese tertiären Verästelungen sind beim Embryo von 13,2 mm Nl. mit der Hauptsache nach ähnlicher Lage wiederzufinden (Taf. XVI Fig. 10). Auch die Sekundäräste verhalten sich, wie vorher geschildert. Der dorsale Tertiärast des dorsalen Sekundärbronchus zeigt durch endständige Verbreiterung in der Querebene schon die Andeutung einer Teilung in zwei nebeneinander liegende Äste vierter Ordnung.

Diesem Stadium nun reiht sich in betreff des Entwicklungsgrades die anomale Lunge des älteren 11,7 millimeterigen Embryos an (Taf. XVI Fig. 9). Auch hier teilt sich der linke obere Primärbronchus in zwei Zweige. Der eine ventrolaterale von diesen (II vl.) läßt sich unschwer als der ventrolaterale Sekundärbronchus identifizieren, nur ist seine Richtung eine etwas mehr kaudale als bisher geworden. Der zweite etwa lateralgerichtete Ast (III d.) des linken oberen Primärbronchus weicht aber nicht nur durch seine Richtung von dem dorsalen Sekundärast deutlich ab, sondern auch dadurch, daß er sich in zwei deutlich nebeneinander gelegene Aste geteilt hat. Er stimmt hierdurch in der Verästelungsweise mit dem dorsalen Tertiärast des vorigen Stadiums überein. Der kraniale Tertiärast wiederum muß nach dieser Deutung fehlen und nur durch die Epithelbläschen gleichsam markiert sein.

Dies wird durch mein nächst älteres Stadium, Embryo von 17 mm Nl., bestätigt. Hier findet man wieder die typischen Verästelungen; der nochmals aufgeteilte laterale Sekundärbronchus hält auch hier den

mehr absteigenden Verlauf inne; der dorsale Sekundärbronchus zeigt neben dem typisch geteilten lateralen Tertiärast auch einen typischen kranialen Ast derselben Ordnung. Nur ist die Ausgangsstelle des letzteren dem Teilungsort des ersteren so nahe gerückt, daß es fast den Anschein hat, als zerfalle der dorsale Sekundärast auf einmal in drei Äste.

Aus dieser Darlegung ergibt sich, daß im oberen Lappen der anomalen linksseitigen Lunge, welche den Gegenstand dieses Aufsatzes bildet, ein normal vorhandener Bronchus in Fortfall geraten ist und zwar eben an der Stelle, wo die oben beschriebenen Epithelbläschen sich finden. Ich bin geneigt hieraus den Schluß zu ziehen, daß die fraglichen Bläschen Derivate des fehlenden Bronchus, durch Abschnürung aus ihm entstanden sind.

Zwar ließe sich hiergegen einwenden, daß nur das intralobär liegende kleinere Bläschen eine derartige Bedeutung zu besitzen braucht, das größere einen anderen Ursprung haben kann. Ein derartiger Einwurf läßt sich auch nicht gänzlich entkräften.

Besondere Wahrscheinlichkeit scheint es mir aber nicht zu haben. Unter den Gründen, welche für meine Annahme zu sprechen scheinen, will ich hier nur noch einen anführen: das größere Epithelbläschen ist eben in der Richtung, wo sein früherer Zusammenhang mit dem Bronchialbaum meines Erachtens zu suchen ist, d. h. lateroventralwärts etwas spitz ausgezogen (Taf. XV Fig. 3), die einzige Andeutung eines einmal vorhandenen Stieles, welche die sonst regelmäßig abgerundete Bildung überhaupt zeigt.

Der vorliegende Fall lehrt also, daß anomal eine Abschnürung vom Bronchialbaum schon früh in der Entwicklung stattfinden kann, und daß mit größter Wahrscheinlichkeit auf diesem Wege „accessorische Lungen" aus den typischen Lungenanlagen hervorgehen können.

Hiermit ist natürlich nicht erwiesen, daß sämtliche Mißbildungen dieser Art ihren Ursprung einer ähnlichen Abtrennung verdanken. Insbesondere wird ein von Herxheimer [1]) veröffentlichter Fall als Stütze der Theorie einer dritten selbständigen Lungenanlage von Eppinger verwertet. In diesem Falle zweigte sich bei einem 3 Wochen alten Kinde 2,5 cm unterhalb der Ringknorpel ein selbständiger Bronchus von der Trachea ab, um mit einer dicht oberhalb der rechten Lunge nach innen von ihrer Spitze liegenden Nebenlunge in Verbindung zu treten und hier sich zu verzweigen.

Da ja bei keinem Tiere normal drei Lungen vorkommen, hat die Vorstellung einer wirklichen (nicht nur scheinbaren) Vervielfältigung

---

[1]) G. Herxheimer, Über einen Fall von echter Nebenlunge, Centralbl. f. allg. Path. und pathol. Anat. Bd. XII 1901.

der Lungenanlagen ohne Zweifel vom allgemein biologischen Gesichtspunkte aus etwas recht Befremdendes an sich.

Es bietet nun der fragliche Fall auffällige Berührungspunkte mit einer Gruppe von Tracheal- und Lungenanomalieen, welche man bei NARATH[1]) (p. 365) unter der Rubrik „Der apicale Bronchus mit einem Nebenbrochus auf der Trachea" zusammengestellt findet. Hier handelt es sich um einen Trachealast, welcher nur bei Situs inversus linksseitig, sonst aber immer rechtsseitig angetroffen wurde. In einer Zahl von Fällen hat diese Bildung nur den Charakter eines blinden Divertikels trachealer Wandstruktur dargeboten (CHIARI), in anderen Fällen ließ sie sich bis in den Oberlappen der rechten Lunge verfolgen, wo sie sich verästelte.

Diese Fälle deutet nun NARATH im Anschlusse an CHIARI und DALLA ROSA als Lungenvarietäten, bei welchen „eine Astpartie sich vom gewöhnlichen apicalen Bronchus losgelöst hat und im Laufe der Entwicklung auf die Trachea gerückt ist". Er weist auch darauf hin, daß die Fälle dieser Gruppe Ähnlichkeit haben mit den normalen Bildungen bei verschiedenen Tieren, nämlich bei Delphinus Delphis und Auchenia Huanaro.

Die Ähnlichkeit dieser Fälle mit dem HERXHEIMER'schen springt sofort in die Augen; der Unterschied besteht eigentlich lediglich darin, daß der tracheale Bronchus bei dem letztgenannten in einer abgesonderten Partie des Lungengewebes seine Endigung hatte.

Es läßt sich deshalb der HERXHEIMER'sche Fall als eine durch Abstammung von der normalen Lungenanlage u. zw. um einen anomal auf die Trachea verlagerten Bronchus entstandene Nebenlunge deuten; eine solche Deutung scheint mir auch weit ungezwungener, als die von EPPINGER befürwortete.

Daß eine Verlagerung von Bronchien in der Ontogenese nicht selten vorkommt, davon zeugen nämlich nicht nur zahlreiche Erfahrungen aus dem Gebiete der normalen Lungenentwicklung, auch der von WECHSBERG nach KLEBS angeführte Fall läßt sich mit Fug als Beweis für die Möglichkeit weit durchgreifenderer Verlagerungen verwerten. Bei dem Fall KLEBS handelte es sich um eine in ihrer Gesamtheit rudimentäre rechtsseitige Lunge, die nicht mit der Trachea, sondern mit der Speiseröhre in Kommunikation stand.

Nachdem es sich also erwiesen hat, daß der, wie es scheint, in der Literatur einzige Fall, welcher für die Theorie einer dritten selbständigen Lungenanlage direkt zu sprechen schien, viel besser auf der Grundlage der Annahme einer sekundären Abtrennung seine Erklärung findet, ist es von erhöhtem Interesse, den Wert der indirekten Gründe für die erstgenannte Theorie an der Hand des vorliegenden Falles zu prüfen.

---

[1]) A. NARATH, Der Bronchialbaum der Säugetiere und des Menschen, Bibliotheca medica Abt. A Heft 3 1901.

Als derartige indirekte Gründe für die Annahme einer Unabhängigkeit der accessorischen Lungen von den normalen Lungenanlagen ist einmal die Anheftung ihres Stiels an dem Ösophagus oder an dem mediastinalen Bindegewebe, zweitens die Unabhängigkeit ihrer Gefäßversorgung von den Pulmonalgefäßen angeführt worden.

Was den von mir hier mitgeteilten Fall anbelangt, so ist es nun auffällig, daß die Abtrennung der accessorischen Lunge von ihrem Mutterboden in diesem frühen Stadium schon so völlig abgeschlossen ist, daß nicht einmal ein Rest des primären Stiels übrig geblieben ist. Denn daß der schwache Stiel, welcher sich vom oberen Ende der Bildung schief lateroventralwärts nach der oberen Wand des linken Pleurasackes hinzog, sekundärer Natur sein muß, darüber kann kein Zweifel herrschen. Sowohl sein Ansatz an der Pleura parietalis wie seine Richtung, welche eine von den Bronchien und dem Ösophagus sich entfernende ist, bezeugt es.

Es muß aber daraus gefolgert werden, daß die entscheidende Bedeutung, welche man bei der Beurteilung weiter entwickelter Fälle der Ansatzstelle des Stieles beigemessen hat (Wechsberg, Eppinger) nicht berechtigt ist: der primäre Stiel kann, wie vorliegender Fall zeigt, schon frühzeitig verschwunden und der vorhandene Stiel sekundärer Natur sein.

Etwas Ähnliches gilt auch für die Art der Vaskularisierung der accessorischen Lungen. Im vorliegenden Fall fehlte es in dem das größere Bläschen einschließenden Bindegewebe an allen Gefäßen. Es kann unter solchen Verhältnissen als ziemlich belanglos angesehen werden, ob eine Vaskularisierung des betreffenden Bindegewebes überhaupt nicht erfolgt war, oder ob schon vorhanden gewesene Verästelungen (der Lungengefäße) rückgebildet worden sind; einige allerdings undeutliche Bilder ließen sich möglicherweise im letztgenannten Sinne deuten.

Falls nun im vorliegenden Falle eine Vaskularisierung des accessorischen Lungengebildes erfolgt wäre, spricht wohl alle Wahrscheinlichkeit dafür, daß sich dieselbe durch die Vermittlung seines schon angelegten Sekundärstiels vollzogen hätte. Daß sich daran Zweige aus den umgebenden Aortaverästelungen beteiligt hätten, läßt sich wohl mit Fug annehmen. Und so verliert der Umstand, daß die Gefäßversorgung der meisten der in der Literatur beschriebenen Nebenlungen durch Aortazweige bewirkt war, die Beweiskraft, welche ihm Wechsberg und Eppinger für eine selbständige Entstehung der Nebenlunge (etwa aus der Speiseröhre) beigemessen haben.

Es kann offenbar das Eindringen der definitiven Gefäße der accessorischen Lunge erst durch einen sekundären Stiel erfolgt sein.

Überhaupt kann man aus dem vorliegenden Fall die Lehre ziehen, daß dem Verhalten des Stieles einer accessorischen Lunge erst dann für die Beurteilung ihrer Genese Bedeutung beigemessen werden darf, wenn der Stiel wirkliche

Garantieen für seine primäre Natur darbietet. Unter solchen Garantieen steht natürlich zu oberst das Vorhandensein einer freien Kommunikation durch den Stiel hindurch mit dem Ursprungsgebiet wie im Falle HERXHEIMER.[1])

Der hier beschriebene Fall ist endlich auch für die Frage nach dem Mechanismus derartiger Abtrennungen insofern zu verwerten, als er zeigt, daß der von FÜRST und MARCHAND angenommene Einfluß abschnürender Pleurafalten nicht vorhanden zu sein braucht. An einen solchen Einfluß kann man natürlich betreffs der Entstehung des kleineren im linken Oberlappen noch befindlichen Bläschens gar nicht denken, und auch für das größere Bläschen sind solche Einflüsse mit Sicherheit auszuschließen.

Will man nach äußeren Einflüssen suchen, so scheint es mir, als wäre in diesem Falle zunächst an die Gefäße zu denken. Haben ja meine Studien über die Vorderdarmentwicklung wahrscheinlich gemacht, daß den Gefäßen bei der normalen Ontogenese in nicht wenigen Fällen eine formbestimmende Bedeutung beigemessen werden darf. Im vorliegenden Falle ist es mir indessen nicht gelungen, für einen solchen Einfluß der Gefäße Anhaltspunkte zu finden.

---

[1]) Hier ist der Ort, den neuerdings von LEWISOHN (Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. XIV Nr. 21) veröffentlichten Fall etwas näher ins Auge zu fassen. Es fand sich bei einem 4 monatigen Kinde an der Basalfläche des Unterlappens der linken Lunge ein Anhang, welcher mit demselben durch einen bleifederdicken, nur wenige Millimeter langen Strang in Verbindung stand, während er keinen Konnex mit dem Zwerchfell zeigte. Das Gebilde wurde durch die mikroskopische Untersuchung als eine Nebenlunge erkannt; es maß $4 \times 3{,}1 \times 1{,}7$ cm und nahm einen relativ mächtigen Ast der Aorta entgegen (Breite des aufgeschnittenen Gefäßes 1,2 cm). Von einem Nachweis eines Bronchus im Stiel wurde aus Rücksicht auf das Präparat Abstand genommen, „da bei dem engen Konnex, der zwischen dem linken Unterlappen und der Nebenlunge bestand, . . . es von vornherein klar war, daß Bronchien in dem Anhängsel mit dem Bronchialsystem der übrigen Lunge dicht zusammenhängen müßten“.

Trotz dem also angenommenen direkten Zusammenhange mit dem Bronchialbaum des linken Unterlappens glaubt LEWISOHN annehmen zu müssen, „daß auch hier die Nebenlunge einer anormalen dritten Lungenanlage ihren Ursprung verdankt, und die Verbindungsbrücke würde sich so erklären, daß die abnorme Anlage von Hause aus der anderen dicht anlag“. Er beruft sich bei dieser Annahme auf die Vaskularisierung der Nebenlunge durch den Aortazweig.

Wenn ich den Autor richtig verstanden habe, meint er also, daß die Verbindung des Bronchialbaumes der Nebenlunge mit dem der linken Lunge sekundärer Natur sei. Das heißt doch, dünkt es mir, der Hypothese der dritten Lungenanlage zu Liebe die Grenzen der embryologischen Wahrscheinlichkeit überschreiten! Ein Eindringen des Aortazweiges durch den bestehengebliebenen primären Stiel scheint mir die Annahme zu sein, welche die Tatsachen am ungezwungensten zu erklären vermag.

Und in der Tat kommen ja auch bei der normalen Ontogenese zahlreiche Fälle vor, wo man auf die Annahme direkt einwirkender äußerer Faktoren bei der Abtrennung epithelialer Gebilde verzichten muß, und wo wir in erster Linie wohl die formbestimmenden (uns vorläufig unbekannten) Kräfte in die betreffenden Zellen selbst hineinverlegen müssen. So z. B. bei der Abtrennung des Medullarrohrs, des Gehörbläschens usw. Daß solche Faktoren intrazellulärer Art auch bei anomalen Entwicklungsvorgängen sich geltend machen können, läßt sich wohl mit Fug vermuten.

Es ist ja nur das größere der hier beschriebenen Epithelbläschen, das eine solche Selbständigkeit besitzt, daß es sich als eine „accessorische Lunge“ bezeichnen läßt. Das kleinere, im linken Oberlappen eingeschlossene Bläschen wiederum beansprucht, wie oben angedeutet, schon deshalb ein Interesse, weil es wahrscheinlich ein früheres Entwicklungsstadium des größeren repräsentiert und somit die Entstehungsart des letzteren gewissermaßen beleuchtet.

Nichts deutet aber darauf hin, daß dieses kleinere Bläschen bei fortgesetzter Entwicklung eine derartige Unabhängigkeit gewonnen hätte, wie das größere. Die Begrenzung des Lungenlappens ist an der Stelle, wo es liegt, ganz glatt ohne jedwede Anzeichen beginnender Einschnürung. Es läßt sich deshalb eher vermuten, daß dieses Bläschen während der folgenden Entwicklung seinen Charakter als integrierenden Bestandteil seines Lungenlappens gewahrt hätte. Inwiefern unter solchen Verhältnissen dieser Beobachtung sich ein Interesse auch aus anderen Gesichtspunkten — beispielsweise dem der Geschwulstkeimlehre — abgewinnen läßt, dies zu entscheiden muß den Pathologen vom Fache überlassen werden.

Upsala, d. 9. April 1904.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XV und XVI.

Farbenbezeichnung: In den Fig. 5—10 bezeichnet die Rosafarbe Entoderm, Gelb Ektoderm und Nerven, Grau Thymus, Blau Venen, Zinnoberrot Arterien, Rotbraun Thyreoidea, Parathyreoidea, Parathymus, Pankreas und Leberanlage mit Gallenblase.

Buchstabenerklärung: *Ao.* Aorta descendens, *Ap.* Arteria pulmonalis, *Car.* Arteria carotis communis, *Coec.* Cöcum, *D. prc.* Ductus praecervicalis,

D. tc. Ductus thyreocervicalis, *D. tmph.* Ductus thymopharyngeus, *D. trph.* Ductus thyreopharyngeus, *Ep.* Epithelbläschen im Oberlappen der linken Lunge, *F. conch.* Fossa conchae, *Gb.* Gallenblase, *Ggl. X.* Vagusganglion, *J. lar.* Introitus laryngis, *Kg.* Kiemengang, *Kn.* Knorpel, *Lb.* Leber, *Lbg.* Lebergang, *L. i.* unterer Lungenlappen, *L. m.* mittlerer Lungenlappen, *L. s.* oberer Lungenlappen, *Nl.* Nebenlunge, *N. X.* Nervus vagus, *Oe.* Oesophagus, *Org. II.* zweites Schlundspaltenorgan, *Pk.* Pankreas, *pr. P.* primäre Paukenhöhle, *Pthym.* Parathymus, *Pthyr.* Parathyreoidea, *Schl. t. II.* zweite Schlundtasche, *Schl. t. III.* dritte Schlundtasche, *Sin. pyr.* Sinus pyriformis, *S. prc.* Sulcus praecervicalis, *St.* Stiel der Nebenlunge, *Thym.* Thymus, *Thym.'* rohrförmige Halsthymus, *Thyr. l.* laterale Thyreoideaanlage, *Thyr. m.* mediane Thyreoideaanlage, *Tr.* Trachea, *Tr. a.* Truncus arteriosus, *V.* Ventrikel, *V. p.* Vena portae, *V. prc.* Vesicula praecervicalis, *W.* Wärzchen, an welchem der Fistelgang mündet, *III vl.* ventrolateraler Sekundärast des linken oberen Lungenlappens, *III d.* dorsaler Tertiärast des linken oberen Lungenlappens, *III dl.* dorsolateraler Tertiärast des linken oberen Lungenlappens, *III kr.* kranialer Tertiärast des linken oberen Lungenlappens, *III v.* ventraler Tertiärast des linken oberen Lungenlappens.

Fig. 1 u. 2. Querschnitte des Halses des 75 mm langen Schafsfötus. Fig. 1 entspricht einem Schnitt durch die Mitte, Fig. 2 durch die kaudale Hälfte der warzenförmigen Gebilde. Vergrößerung ungefähr 12 × 1.

Fig. 3 u. 4. Querschnitte durch die Lungen des 11,7 mm langen Menschenembryos. Vergrößerung etwa 50 × 1.

Fig. 5 u. 6. Rekonstruktionen der Lungen von Menschenembryonen von 11,7 resp. 13,2 mm Nl., von hinten gesehen. Vergröß. etwa 32 × 1.

Fig. 7. Schlundpartie mit den Thymus- und Schilddrüsenanlagen eines Menschenembryos von 18,5 mm Nl. Plattenrekonstruktion von hinten gesehen. Vergrößerung 20 × 1.

Fig. 8—10. Vorderdarm menschlicher Embryonen von resp. 11,7, 11,7 und 13,2 mm Nl. Plattenrekonstruktionen, Fig. 8 von hinten, Fig. 9 und 10 von links hinten gesehen; in Fig. 10 ist das Schlunddach teilweise entfernt worden. Vergrößerung 20 × 1.

XIX.

Über das Vorkommen von Fett und Kristallen im menschlichen Testikel unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Von

Dr. H. A. Thaler.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses in Wien (Vorstand: Hofrat Prof. A. Weichselbaum).

Hierzu Tafel XVII und XVIII.

Einleitung.

Die überaus zahlreichen Arbeiten, die sich mit der Spermiogenese und dem Wesen der interstitiellen Hodenzellen beschäftigten, hatten bereits in früheren Jahren eine Reihe das Vorkommen von Fett im Hoden betreffender Details zutage gefördert. Zum Teile bildeten dieselben die Grundlage für hypothetische Erörterungen über die funktionelle Bedeutung des Hodenfettes.

Die ältesten Angaben über die Anwesenheit von Fett im Hoden stammen von F. v. Leydig (1) und A. Kölliker (2). Der erste dieser Autoren erwähnte in seiner im Jahre 1850 erschienenen Mitteilung über die von ihm entdeckten Zwischenzellen als Hauptbestandteil des Protoplasmas dieser Zellen „Körperchen von fettartigem Aussehen, in Essigsäure und Natrium causticum unveränderlich, farblos oder leicht gelblich gefärbt". A. Kölliker berichtete bereits vier Jahre nachher in der ersten Auflage der „Mikroskopischen Anatomie" von diesen eigenartigen Gebilden im Hodenzwischengewebe und hob, so wie v. Leydig, das konstante Vorkommen von Fett im Protoplasma der Zwischenzellen hervor. Zudem konstatierte er als erster bei älteren Leuten auch in den Epithelien der Samenkanälchen die Anwesenheit von

Fettropfen und Pigmentkörnchen. In dem im Jahre 1857 erschienenen Lehrbuche v. LEYDIG's (3) finden sich die ursprünglichen Angaben dieses Autors über den Fettgehalt der Zwischenzellen wiederholt, daneben werden aber auch eigene Beobachtungen über Fett in den Samenkanälchen mitgeteilt. „Im höheren Alter, wo die Bildung der Samenelemente sparsamer wird oder ganz aufhört, verfallen die Sekretionszellen der Hodenkanälchen einer mehr oder minder um sich greifenden Fettmetamorphose, d. h. die früher bloß granulären wandeln ihren Inhalt in Fettkörnchen um."

Die durch diese Mitteilungen v. LEYDIG's und KÖLLIKER's bekannt gewordenen Zwischenzellen fanden bald bei einer Reihe von Autoren eingehende Berücksichtigung. HENLE (4), MIHALKOVICS (5), v. EBNER (6), WALDEYER (7), BOLL (8), JACOBSON (9) und NUSSBAUM (10) brachten zahlreiche Details histologischer und vergleichend-anatomischer Natur und betonten das regelmäßige Vorkommen von Fett im Protoplasma der interstitiellen Zellen. Besonders wertvolle Angaben machte F. HOFMEISTER (11) in einer größeren, die Ergebnisse einer genauen Untersuchung der Zwischenzellen der Hoden verschiedener Säuger und des Menschen enthaltenden Arbeit, zumal er zuerst die angenommene Fettnatur der erwähnten Körnchen einer genaueren kritischen Beleuchtung unterwarf. Das Vermögen, wirkliches Fett und Pigment produzieren zu können, betrachtete er geradezu als eine charakteristische Eigentümlichkeit der interstitiellen Zellen. Im Gegensatze zu v. LEYDIG und KÖLLIKER betonte HOFMEISTER ein relativ frühzeitiges Auftreten des Fettes, da es ihm gelungen war, schon bei einem ganz jungen Maulwurfe und bei einem dreimonatlichen Hunde reichlich Fett in den Zwischenzellen nachzuweisen.

Auch über das in den Samenkanälchen vorkommende Fett wurden, nachdem es die Fortschritte in der histologischen Technik gestatteten, Einblicke in das Wesen der Spermiogenese zu gewinnen, zahlreiche Befunde mitgeteilt.

SERTOLI (12) hatte zuerst richtige Vorstellungen von den Beziehungen zwischen den differenten zelligen Elementen der Tubuli seminiferi gewonnen. Er beschrieb die Vereinigung eines eigenartigen, nach ihm allgemein als SERTOLI'sche Zelle bezeichneten Bestandteiles des samenbildenden Epitheles mit einer Gruppe unreifer Samenzellen und benannte das Produkt dieser Kopulation als „Spermatoblasten". Am Beginne dieser Vereinigung fand er regelmäßig in den basalen Anteilen der Stützzelle Fettkörnchen, die dann zur Zeit der beendigten Reifung der Samenzellen verschwanden. Im Hinblicke auf dieses Verhalten schien ihm ein trophischer Charakter des Kopulationsvorganges wahrscheinlich.

Eingehender beschäftigte sich v. EBNER mit den in den Hodenkanälchen der Ratte vorkommenden Fettkörnchen. Bereits in seiner ersten Publikation (6), in der er sich noch für eine endogene Bildung

der Spermatozoiden im Protoplasma der Spermatoblasten ausgesprochen hatte, erwähnte er in dem von ihm angenommenen „Keimnetze“ das Vorhandensein zahlreicher Körnchen, die namentlich in der Umgebung der Kerne oft so dicht angehäuft erscheinen, daß man an eine mit Dotterkörnchen erfüllte Embryonalzelle erinnert werde. Die Körnchen selbst lösen sich nicht in Essigsäure, aber in verdünnter Natronlauge. Genaue Berücksichtigung fanden diese Körnchen und insbesonders ihre topischen Verhältnisse in seiner im Jahre 1888 erschienenen umfangreichen Studie über die Spermiogenese im Hoden der Ratte. v. Ebner (18) hatte sich zu dieser Arbeit entschlossen, nachdem die Richtigkeit der von Sertoli ausgesprochenen Theorie der Spermatoblastbildung, die mittlerweile durch Untersuchungen Benda's, Brown's u. A. einen Ausbau erfahren hatte, neuerdings durch Grünhagen (14) und insbesonders durch eine größere Arbeit Biondi's (15) in Frage gestellt ward. Ausgerüstet mit besseren Methoden, gelang es nun v. Ebner, die schwierig zu deutenden, komplizierten Verhältnisse in den Samenkanälchen im großen und ganzen klarzustellen und so eine Basis für alle späteren Untersuchungen auf diesem Gebiete zu schaffen. Die Ergebnisse einer genauen Berücksichtigung der Lageverhältnisse der in den Samenkanälchen der Ratte nach Behandlung mit Flemming'scher Osmiummischung nachweisbaren Fettkörnchen veranlaßten v. Ebner, sich sehr bestimmt für die schon von Sertoli vermutete trophische Funktion der Sertoli'schen Zelle auszusprechen. Seine Ausführungen über diesen Gegenstand gipfeln in folgendem. Zur Zeit der Reifung der Samenfäden sammeln sich in der denselben anhängenden Protoplasmalappen immer mehr und mehr Fettkörnchen an; verlassen die Spermatozoen im Momente ihrer völligen Reife die Stützzelle, so trennen sich auch die ihnen anhaftenden Protoplasmareste mit den vorhandenen Fettkörnchen von den Spermatozoen ab und liegen nun frei zwischen den Köpfen dieser Gebilde. Im Protoplasma der Sertoli'schen Zelle fänden sich zu dieser Zeit keine Fettelemente. Gelangen dann die Spermatozoen zur Weiterbeförderung in das Zentrum der Kanälchen, so schlagen die zurückgebliebenen Fettkörnchen den entgegengesetzten Weg in die Fußplatte der Sertoli'schen Zelle ein, wo sie nun am Beginne der Bildung eines neuen Spermatoblasten stets anzutreffen wären. Von dort aus würden sie wieder in gelöstem Zustande in die Protoplasmaanhänge der unreifen Spermatozoen wandern. Durch die Annahme dieses strikten Zusammenhanges zwischen den Lageverhältnissen der Fettkörnchen in den Hodenkanälchen und den Entwicklungsstadien der Spermatoblasten und durch die in ausführlicher Weise auseinandergesetzte Vermutung einer trophischen Funktion des Hodenfettes war demselben das erste Mal eine wichtige Rolle im Ablaufe des spermiogenetischen Prozesses zuerkannt worden.

Neben v. Ebner erwähnten auch andere ältere Autoren das im Hoden des Menschen und verschiedener Tiere anzutreffende Fett, ohne

jedoch auf seine etwaige Bedeutung näher zu reflektieren. Solche Angaben finden sich in den zahlreichen Publikationen LA VALETTE's (16), bei BIONDI (15), NEUMANN (17), SCHÄFER (18), BRASS (19) und in den Lehrbüchern von TOLDT (20) und BÖHM und DAVIDOFF (21).

BARDELEBEN (22) findet Fett und Pigment beim Menschen sowohl in den Zwischenzellen als auch in den Kanälchen. In letzteren zeige sich Fett an vielen Stellen, wo es nicht mehr gelingt einen Zellkörper nachzuweisen, weshalb diesem Autor ein Freiwerden des Fettes beim Zerfalle der Zellen wahrscheinlich erscheint.

In den Zwischenzellen des Menschen konstatiert HANSEMANN (23) die Anwesenheit von Fett oft schon unter ganz physiologischen Verhältnissen und auch im jugendlichen Alter. Dieses Fett sollte demnach nach HANSEMANN nicht als Produkt degenerativer Prozesse angesehen werden, sondern als „zur Natur der Zellen, ähnlich dem Fette der Zellen der Nebennierenrinde, gehörend zu betrachten sein.“ In einer anderen Arbeit „Über die Fettinfiltration der Nierenepithelien“ kommt er nochmals auf das Hodenfett zu sprechen und hebt nun auch das regelmäßige Vorkommen von Fett in den Hodenkanälchen und den physiologischen Charakter des Kanälchenfettes hervor.

CORDES (24), ein Schüler HANSEMANN's, schließt sich in einer unter dessen Leitung ausgeführten Arbeit ganz den Anschauungen HANSEMANN's über die Natur des Fettes der Hodenkanälchen an. Da CORDES in Kinderhoden kein Fett antreffen konnte, so vermutet er einen Zusammenhang mit der Spermiogenese; demgegenüber erwähnt er jedoch, daß das Fett in den Hodenkanälchen niemals wieder verschwinde, insbesonders auch nicht bei an Kachexie zugrunde gegangenen Individuen, deren Hoden eine schwere Schädigung ihrer spermiogenetischen Funktion aufweisen.

LUBARSCH (25) hält degenerative Vorgänge als Grundlage der Verfettung der Hodenkanälchen für wahrscheinlicher. In seinem bekannten Referate über „Fettdegeneration und Fettinfiltration“ weist er darauf hin, schon vor HANSEMANN auf das „nahezu regelmäßige Vorkommen von Fettröpfchen in den Hodenkanälchen aufmerksam gemacht zu haben“. Obwohl er dieselben auch bei jugendlichen Individuen und bei völlig gesunden Justifizierten nicht missen konnte, so hält er sich doch nicht berechtigt, darin einen normalen Befund zu erblicken, da Verbrecher, die monatelang in Gefängnissen gelebt haben oder Kranke, die nach längerer oder kürzerer Dauer ihrer Krankheit erliegen, kein sicheres Material für die Beurteilung des Vorkommens physiologischer Zustände abgeben können. Nur insofern ist er geneigt, sich HANSEMANN anzuschließen, als er auch für den Hoden das Zustandekommen der Verfettungen auf infiltrativem Wege in ähnlicher Weise, wie dieses der letzterwähnte Autor für die Niere, insbesonders bei Diabetes und Polysarcie, klar ausgesprochen hatte, für wahrscheinlich erachtet.

Andere Autoren, die der Frage nach der Bedeutung der Zwischenzellen nähertraten, brachten zahlreiche Angaben über das Hodenfett, da es naheliegen mußte, diesen Bestandteil der Hoden mit der den Zwischenzellen zumeist supponierten trophischen Funktion in Verbindung zu bringen.

Zuerst war es v. Bardeleben, (26) der in den Zwischenzellen wichtige Faktoren für das Zustandekommen der im Samenkanälchen ablaufenden Vorgänge erkennen wollte. Er behauptete innige Beziehungen zwischen den interstitiellen Zellen und den Sertoli'schen Zellen. Erstere würden direkt in die Hodenkanälchen einwandern und sich in Stützzellen umbilden. In beiden Zellarten konnte er beim Menschen Kristalle, Fett und Pigment antreffen, — ein Befund, den er als Stütze für seine Vermutung in Erwägung zieht.

Anders stellte sich v. Lenhossék (27) die Rolle der Zwischenzellen als Nährzellen für die Epithelien der Hodenkanälchen vor. Er betrachtete die Zwischenzellen als Elemente, ausgestattet mit der Fähigkeit, „zu Zeiten ruhigerer Tätigkeit des in seinen Funktionen schwankenden Organes den Überschuß an Nahrungsstoffen, die dem Hoden durch seine Gefäße zugeführt werden, in sich aufzuspeichern, um ihn dann bei stürmischerer Inanspruchnahme der Hodenfunktion in gelöstem Zustande zunächst an die Lymphe und durch deren Vermittlung an die bei der Spermatogenese beteiligten Elemente der Samenkanälchen abzugeben."

Am eingehendsten widmete sich Plato (28) in zwei größeren Arbeiten der Besprechung einer trophischen Bedeutung der interstitiellen Hodenzellen. Er sieht in den Zwischenzellen die Generatoren für alles im Hoden überhaupt vorkommende Fett. Bei gewissen Tieren werde dieses Fett in den Zwischenzellen direkt gebildet und wandere dann durch angeblich in der Kanälchenwandung gelegene, präformierte, feinste Lücken in das Innere der Tubuli, um hier als Nährmaterial für die heranreifenden Samenelemente Verwendung zu finden. Anfangs sammle sich das Fett in den basalen Anteilen der Stützzellen an, wodurch es zur Bildung einer Fettrandzone komme. Gelange das Fett dann zur Verwendung, so ereignen sich in ähnlicher Weise, wie dies von v. Ebner für den Rattenhoden beschrieben wurde, Lageveränderungen der Fettröpfchen. Bei anderen Tieren, deren Hoden sich durch mächtigen Fettreichtum der Tubuli und spärlichen Fettgehalt der Zwischenzellen auszeichnen, glaubt Plato zwar an eine primäre Entstehung des Fettes in den Tubuli, hält jedoch die Zwischenzellen für die Ursprungsstätten der Bildungsstoffe dieses Fettes. Dieselben treten hier in Form einer pigmentartigen Vorstufe auf und wandern von den Zwischenzellen in mehr oder weniger osmierbarem Zustande in die Kanälchen. Eine Mittelstellung zwischen diesen beiden Typen wird dem Hoden des Menschen zuerkannt. In den Hodenkanälchen desselben konnte er an in Hermann'scher Flüssigkeit fixierten Objekten ziemlich viel Fett nach-

weisen, soweit es sich um vollständig entwickelte Individuen handelte. Das Fett war in Form einer Randzone angeordnet, die Dicke derselben war abhängig von der Anzahl der im Zentrum der Kanälchen anwesenden Fettkörnchen. Sie war um so schmäler, je zahlreicher fettartige Substanzen im Innern der Tubuli aufzufinden waren. In den interstitiellen Zellen fand sich beim Menschen nur wenig Fett. Sonach würde das in den Tubuli seminiferi vorkommende Fett zu einem geringeren Teile direkt aus den Zwischenzellen stammen, der größere Teil würde primär in den Kanälchen gebildet werden.

Die Anschauungen PLATO's (29) erfuhren wohl von verschiedenen Seiten Widerspruch, doch wurde der Gedanke an eine mit ihrem Fettgehalte in Zusammenhang stehende trophische Funktion der Zwischenzellen von keinem der folgenden Autoren mehr gänzlich verlassen. v. LENHOSSÉK konnte die Angaben PLATO's über die in den Kanälchenwandungen anzutreffenden Dehiszenzen nicht bestätigen und hielt osmotische Prozesse für wahrscheinlicher. BEISSNER (30) dachte eher an das Ausstrecken feinster, Pseudopodien ähnlicher Fortsätze seitens der SERTOLI'schen Zellen, die die Aufnahme des im Zwischengewebe produzierten Fettes durch die SERTOLI'schen Zellen vermitteln sollten, fand aber eine solche, wie immer geartete Tätigkeit dieser Zellen überhaupt recht zweifelhaft. FRIEDMANN (31) konnte bei niederen Vertebraten und Avertebraten im Verlaufe der Entwicklung dieser Tiere Fett in den Hodenkanälchen schon in einer Lebensperiode feststellen, in der in den Zwischenzellen auch nicht Spuren dieses Körpers anzutreffen waren. Er hält deshalb eine autochthone, von den Zwischenzellen unabhängige Entstehung des Kanälchenfettes für erwiesen, glaubt jedoch, daß nach Aufbrauch dieses primär in den Kanälchen gebildeten Fettes die Zwischenzellen in derselben Weise als Fett produzierende, trophische Hilfsorgane auch bei niederen Tieren beginnen würden, wie sie PLATO schilderte.

Unter den neuesten Autoren, die sich mit der funktionellen Bedeutung der Zwischenzellen beschäftigten, wären REGAUD (32) und ENGELMANN (33) zu erwähnen. Wie aus seinen zahlreichen Publikationen hervorgeht, betrachtet auch REGAUD die Zwischenzellen als trophische Hilfsorgane für das Epithel der Samenkanälchen. Diese Zellen des interstitiellen Gewebes würden besondere Substanzen produzieren, die von den nach REGAUD ein Syncytium bildenden SERTOLI'schen Zellen aufgenommen und schließlich, wenigstens teilweise, in Fett umgewandelt werden.

In ausführlicher Weise beschäftigte sich ENGELMANN mit dem im Hoden nachweisbaren Fette. Da er sich zur Ermittlung dieses Stoffes neuer Hilfsmittel der mikroskopischen Technik bediente, die es ermöglichen, ohne Anwendung fettextrahierender Agentien eine bleibende Tinktion des Fettes zu erzielen, so gewannen seine Mitteilungen eine um so größere Bedeutung.

In systematischer Weise gelangten die Testikel einer größeren Reihe von Haussäugetieren und an der Hand von 28, aus verschiedenen Altersstufen stammenden Fällen auch der Hoden des Menschen zur Untersuchung. In allen diesen Fällen ließ sich mittels Sudan und Scharlach Fett nachweisen. Bei jugendlichen, noch nicht geschlechtsreifen Individuen fand es sich vorwiegend im interstitiellen Gewebe, die Samenkanälchen zeigten erst von der Zeit der Geschlechtsreife ab einen stärkeren Fettgehalt. Auf Grund dieser Befunde hält ENGELMANN die physiologische Natur des Hodenfettes für erwiesen. Das in den Tubuli vorhandene Fett betrachtet er als Nährstoff für die Spermatozoen, das Fett des interstitiellen Gewebes solle im jugendlichen Alter als Nährstoff für die noch in Entwicklung begriffenen Samenkanälchen in Betracht kommen. Zur Entscheidung der Frage, ob das in den Interstitien gebildete Fett in die Samenkanälchen durch präformierte Kanälchen gelange oder auf osmotischem Wege, wie von v. LENHOSSÉK angenommen wurde, haben die Untersuchungsergebnisse ENGELMANN's weder nach der einen noch nach der anderen Richtung Anhaltspunkte geliefert. Wie aus diesem Berichte hervorgeht, schloß sich auch ENGELMANN der Auffassung jener an, die in den Zwischenzellen Elemente, ausgestattet mit trophischen Funktionen, erblickten, stellte sich jedoch die Tätigkeit dieser Gebilde in einem anderen Sinne als alle früher erwähnten Autoren vor.

Zuletzt brachte HERXHEIMER (24) Mitteilungen über das Vorkommen von Fett im menschlichen Testikel. Er untersuchte eine größere Anzahl menschlicher Hoden mit dem von ihm zum Fettnachweise angegebenen Fettponceau. In vierzehn Fällen, die jugendliche Individuen vor dem Beginne der Pubertät betrafen, fand er interstitiell stets Fett, achtmal sogar in größerer Menge; aber nur in fünf Fällen fand sich daneben auch in den Kanälchen Fett. Bei 38 Individuen zwischen 19 und 82 Jahren konnte jedoch durchwegs, sowohl in den Zwischenzellen als auch in den Tubuli, Fett nachgewiesen werden.

Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, war das im Hoden vorkommende Fett bereits seit langem Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Man begnügte sich nicht nur mit dem bloßen Feststellen der Befunde, sondern suchte auch, nachdem zuerst SERTOLI, BROWN und insbesonders v. EBNER Mitteilungen über vermutete Beziehungen zwischen den intratubulären Fettröpfchen und den Entwicklungsstadien der Spermatoblasten in die Öffentlichkeit gebracht hatten, nähere Aufschlüsse über die Bedeutung des Hodenfettes für die im Hoden ablaufenden biologischen Prozesse zu gewinnen. Wenn nun auch die Ergebnisse der vielfachen dieser Frage gewidmeten Untersuchungen den Rahmen hypothetischer Erörterungen kaum überschritten haben dürften, so führten sie doch nach einer anderen Richtung zu einem wertvollen Resultate, zur Erkenntnis der physiologischen Natur des im Hoden an-

zutreffenden Fettes. Eine endgültige Entscheidung in diesem Sinne dürften die beiden zuletzt erwähnten Arbeiten ENGELMANN's und HERXHEIMER's herbeigeführt haben, nicht nur wegen des umfassenden Charakters ihrer Untersuchungen, sondern insbesonders auch deswegen, da erst die von ihnen zur Anwendung gebrachte Methodik einen gänzlich einwandfreien Fettnachweis ermöglichte.

Eine Anzahl anderer Fragen, die mit der Tatsache des schon unter physiologischen Verhältnissen konstatierbaren Vorhandenseins von Fett im Hoden in innigem Zusammenhange stehen, hatte jedoch bisher keine Erledigung gefunden. Über die feineren quantitativen und topischen Verhältnisse der im menschlichen Testikel anzutreffenden Fettkörnchen war wenig mitgeteilt worden. Und doch mußte das diesbezügliche Verhalten der Zwischenzellen und aller Abschnitte des Kanalsystems in jeder Lebensperiode in erster Linie einer genauen Berücksichtigung unterzogen werden, da nur so eine gewisse Aussicht gegeben war, der Entscheidung der Frage nach der Bedeutung des Hodenfettes näherzukommen. Da die bekannten sicheren Reagentien auf Fett nur in Gefrierschnitten, die feinere Verhältnisse nur undeutlich zur Anschauung brachten, eine Tinktion des Fettes gestatteten, mußte wieder zur Osmiummethode zurückgegriffen werden. Ihre geringere Zuverlässigkeit forderte vor allem eine genaue Prüfung der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Fettes.

Die Beachtung der morphologischen Eigenschaften der im Hoden anzutreffenden Fettröpfchen veranlaßte uns bald, auch nach dieser Richtung unsere Studien fortzusetzen, zumal diese Dinge durch Mitteilungen neuerer Autoren, wie STANGL, (35) PLEČNIK, (36) ERDHEIM (37) wieder an Interesse gewonnen hatten.

Am wichtigsten erschien uns die Ermittlung eines eventuellen Zusammenhanges zwischen dem Verhalten des Fettes und dem Allgemeinzustande des Individuums. Zahlreiche Untersuchungen hatten die Häufigkeit der Veränderungen des Fettgehaltes verschiedener Organe unter dem Einflusse akuter oder chronischer, zu Kachexie und Marasmus führenden Erkrankungen erwiesen. Im Hoden waren solche Beziehungen bisher nicht berücksichtigt worden. Und doch waren eingehendere, nach dieser Richtung unternommene Untersuchungen um so gerechtfertigter, als gerade der Hoden ein Organ darstellt, das, wie insbesonders aus den Mitteilungen von CORDES (24) zu ersehen ist, in empfindlichster Weise auf somatische Veränderungen zu reagieren befähigt ist. Die Grundlage zur Ausführung dieser Untersuchungen bildet die genaue Kenntnis der Fettverhältnisse in den Hodenkanälchen aller Altersstufen, soweit ausschließlich physiologische Umstände in Betracht kamen. Es mußten sämtliche mit dem zunehmenden Lebensalter im Hoden vor sich gehenden, von krankhaften Einflüssen direkt unabhängigen histologischen Veränderungen in Betracht gezogen werden, wozu sich die Verwertung

eines möglichst umfangreichen Materials notwendig zeigte. Nur so konnte die Möglichkeit geschaffen werden, eine sichere Abgrenzung pathologischer Erscheinungen von noch im Bereiche physiologischer Vorgänge liegenden Veränderungen vornehmen zu können.

Wir unterließen es schließlich nicht, jeden unserer Fälle auf das Vorkommen der bisher im Hoden beschriebenen Kristallbildungen zu untersuchen. Von vielen Seiten wurden diese Gebilde mit trophischen Vorgängen in Verbindung gebracht, so daß für den Fall einer ähnlichen Stellung des Hodenfettes innigere Beziehungen zwischen demselben und den erwähnten albuminoiden Kristallgebilden wahrscheinlich erscheinen mußten.

Technik.

Nach genauer makroskopischer Besichtigung wurden Stücke aus verschiedenen Partieen des Hodens zum Teil in reinem 10 % Formol, zum Teil in der von Altmann angegebenen Osmiummischung (5 % Kalium bichromicum, 2 % Osmiumsäure aa) fixiert. Die ausgezeichnet konservierenden Eigenschaften der letzteren Flüssigkeit, die Möglichkeit mit ihr in relativ kurzer Zeit auch größere Stücke einer vollständigen Osmierung unterziehen zu können und nicht zumindest auch die gute Schnittfähigkeit der so behandelten Objekte, ließen diese Form der Osmiumanwendung als die vorteilhafteste erscheinen. Die in Formol fixierten Objekte wurden nach vorheriger Auswässerung zur Anfertigung von Schnitten mit Hilfe des Gefriermikrotoms verwendet. Diese Schnitte wurden sodann mit Sudan III oder Scharlach R. — Farbstoffe, die sich in gleicher Weise brauchbar erwiesen — behufs Erzielung einer einwandfreien Fettfärbung behandelt und schließlich in Glyzerin oder in einer sirupdicken, wässerigen Lösung von Lävulose eingeschlossen. Dieses bereits von Wedl zur Konservierung metachromatisch gefärbter Objekte verwendete und neuerdings von Michaelis (38) wieder empfohlene Einschlußmittel bewirkte ein festes Haften des Deckglases, so daß die Ölimmersion in bequemer Weise zur Anwendung gebracht werden konnte. Wegen der durch den eigentümlichen Bau des Hodens notwendig gewordenen Dicke der Gefrierschnitte waren jedoch diese Präparate für feinere Untersuchungen im allgemeinen wenig geeignet, als Kontrollmittel erlangten sie aber dennoch für unsere Zwecke einen hohen Wert. Alle genaueren Untersuchungen, soweit sie sich auf Lagerungs- und Formverhältnisse der Fetttröpfchen erstreckten, konnten deshalb nur an nach Paraffineinbettung gewonnenen, dünnen Schnitten osmierter Objekte durchgeführt werden. Wir durften uns dieser Methode mit Sicherheit natürlich erst dann bedienen, nachdem wir die hohe Resistenz des

osmierten Hodenfettes gegenüber allen fettextrahierenden Reagentien erkannt hatten.

Nach vorangegangener Aus- und Entwässerung und nach mehrstündigem Aufenthalte in Xylol, das selbst nach tagelanger Einwirkung im Thermostaten keine Veränderung im quantitativen Verhalten des osmierten Fettes hervorrief, wurden die osmierten Stücke in Paraffin eingebettet. Die 5—7 μ dicken Schnitte wurden sodann zum Teil ungefärbt in Glyzerin eingeschlossen, zum Teil nach Entfernung des osmierten Fettes durch möglichst kurze Behandlung mit einer verdünnten, wässerigen Lösung von Wasserstoffsuperoxyd der HEIDENHAINschen Eisenalaun-Hämatoxylinfärbung unterzogen. Letztere Methode erwies sich insbesonders auch zum Nachweise der im Hoden vorkommenden Kristallbildungen sehr geeignet.

Überdies wurden in einer Reihe von Fällen behufs Erforschung der physikalischen Eigenschaften des Hodenfettes eine Anzahl von Proben vorgenommen, über die später eingehender berichtet werden wird. Gänzlich unbrauchbar zeigte sich eine von LEWINSON (39) gerade für die Untersuchung des Hodenfettes angegebene Methode. Dieselbe bezweckt durch längeren Aufenthalt der Objekte in MÜLLER'scher Flüssigkeit offenbar eine Umwandlung des Fettes in resistente Chromseifen, wodurch vor der Färbung, die sich der WEIGERT'schen Markscheidentinktion ähnlich gestaltet, eine Einbettung in Zelloidin ermöglicht werden soll. Diese chemische Beeinflussung der Fettkörper dürfte jedoch nur teilweise eintreten, da die Menge des Fettes in den nach dieser Methode behandelten Präparaten jedesmal beträchtlich geringer war als in Sudan- oder Osmiumpräparaten, die zur Kontrolle herangezogen wurden. Dieser Umstand ließ eine allgemeine Anwendung dieser Methode unmöglich erscheinen, wenn es auch gelang, mit ihr regelmäßig bei erwachsenen Individuen Fett sowohl in den Zwischenzellen als auch in den Kanälchen nachzuweisen.

Der Hoden des Fötus und des Neugeborenen.

Die histologischen Verhältnisse des fötalen menschlichen Testikels haben nur wenige Bearbeiter gefunden. Zuerst war es wohl MERKEL (40), der in einer im Jahre 1871 erschienenen Arbeit Mitteilungen über den Bau der unentwickelten Samenkanälchen veröffentlichte. Mit besseren Methoden arbeitend, untersuchte sodann einige Jahre später v. LA VALETTE (16) noch nicht geschlechtsreife Testikel verschiedener Säuger und des Menschen; er unterschied richtig die in den unreifen Samenkanälchen anzutreffenden verschiedenen Elemente. Zellen mit großen, rundlichen und hellen Kernen bezeichnete er als Spermatogonien, da er sie als Vorläufer der samenbildenden Elemente in den Hodenkanälchen betrachtete.

Kleinere Gebilde mit runden, glatten und feingranulierten Kernen faßte er als Jugendformen der SERTOLI'schen Stützzellen auf und nannte sie „Follikelzellen". Derselben Nomenklatur bediente sich F. HERMANN (41) in einer genauen Darstellung der postfötalen Histogenese des Mäusehodens. Weitere Mitteilungen über die Bauverhältnisse des unentwickelten menschlichen Testikels machten sodann NAGEL (42), MIHALKOWICS (5), HOFMEISTER (11), PLATO (28) und in jüngster Zeit SPANGARO (43). In einer größeren Arbeit über die histologischen Veränderungen des menschlichen Hodens von der Geburt bis zum Greisenalter gab der zuletzt genannte Autor eine detaillierte Beschreibung der Strukturverhältnisse des Hodens des Neugeborenen. Bezüglich des Vorkommens von Fett während dieser Lebensperiode machte bloß ENGELMANN (33) Angaben. In vier fötalen Hoden zwischen dem fünften und achten Monate fand er im interstitiellen Gewebe jedesmal Fett in verschiedener Menge, in den Hodenkanälchen fanden sich nur bei einem fünfmonatlichen Fötus geringe Mengen fein verteilten Fettes. Bei einem zehn Tage alten, an Sepsis zugrunde gegangenen Neugeborenen traf er zwischen den Hodenkanälchen nur geringe Mengen interstitiellen Gewebes. Dasselbe enthielt ziemlich viel, etwas großtropfiges Fett, während die Kanälchen nur wenig fein verteiltes Fett aufwiesen.

Wir untersuchten zunächst die Testikel eines 13,5 cm langen Fötus auf das Verhalten des Fettes (Taf. XVII Fig. 1). Der Embryo kam in sehr frischem Zustande bald nach dem aus unbekannter Ursache erfolgten Abortus zur Untersuchung. Die Beschaffenheit der übrigen Organe war anscheinend völlig normal. Auffallende Vermehrung des Fettes oder anderweitige pathologische Veränderungen konnten in der Leber und in den Nieren durch die mikroskopische Untersuchung nicht festgestellt werden. Die Länge der Testikel betrug beiderseits 2,3 mm, die Epididymis war makroskopisch gut differenziert, Urnierenelemente waren in derselben nicht mehr nachzuweisen.

Nach HEIDENHAIN gefärbte Schnitte zeigten zwischen den radiär verlaufenden Anlagen der Tubuli zahlreiche Zwischenzellen, die stellenweise die subkapsulären Enden der Kanälchen haubenartig umfaßten. In der Anlage des Rete testis, einem Konvolute zahlreicher, aus spindelförmigen Elementen gebildeter Stränge, fehlten die Zwischenzellen vollständig, so daß diese Partie des Hodens deutlich von der peripheren Zone abgegrenzt erscheinen mußte. Die lumenlosen Anlagen der Tubuli waren durch eine einfache Lage platter Zellen von den Zwischenzellenmassen geschieden. Sie wurden gebildet von zahlreichen, dicht nebeneinanderliegenden, protoplasmaarmen Zellen, deren kleine und oblonge Kerne größtenteils senkrecht zur Basalmembran standen und ziemlich häufig im Zustande der Karyokinese anzutreffen waren. Unter diesen Zellen — den Follikelzellen im Sinne v. LA VALETTE's — fanden sich da und dort die Spermatogonien, charakterisiert durch größere, runde und

blasse Kerne, denen ein schmaler Saum körnigen Protoplasmas anhaftete. Die öfters auch in mehrfacher Anzahl vorhandenen Kerne dieser Zellen lagen mit ihrem Protoplasmamantel zumeist anscheinend völlig frei in einem größeren blasigen Hohlraume, um den sich die Kerne der Follikelzellen kranzförmig herumlagerten. Genauere Untersuchung ließ jedoch immer feinste fädige Ausläufer des Protoplasmas erkennen, die in radiärer Richtung den leeren Raum des Gebildes durchzogen. Die Grundlage für diese eigenartigen Verhältnisse dürfte wohl in einem, durch eine besondere Struktur des Protoplasmas dieser Zellen hervorgerufenen, Koagulationseffekte zu suchen sein.

Zur näheren Untersuchung der Fettverhältnisse wurde der eine der beiden Testikel in 10 % Formol fixiert und nach mehrstündigen Auswässern mittels des Gefriermikrotoms in dünne Schnitte zerlegt. Ein Teil dieser Schnitte wurde in Sudan III gefärbt, ein größerer Teil durch 24 Stunden mit 1 % Osmiumsäure behandelt. In den mit Sudan hergestellten Präparaten fanden sich nun sowohl in den Kanälchenanlagen als auch in den Zwischenzellen, deren Protoplasma in einem blaß-roten Tone diffus gefärbt erschien, intensiv rot gefärbte, aber erst bei Anwendung stärkerer Objektive deutlicher erkennbare Fettröpfchen. In den Kanälchenanlagen sind sie ziemlich zahlreich anzutreffen, annähernd gleichmäßig über alle Anteile des Querschnittes verteilt. Im Zwischengewebe fanden sich diese Körnchen spärlicher. Nur ein kleiner Teil der Zwischenzellen konnte als Träger dieser Elemente erkannt werden, die weitaus größere Mehrzahl der Zwischenzellen war völlig frei von Fett. Nähere Beziehungen zwischen den fetthaltigen Zwischenzellen und dem Fettgehalte der denselben anliegenden Kanälchen konnten nirgends ermittelt werden. Wurden die Gefrierschnitte vor der Färbung mit Sudan mit einer Alkoholäthermischung behandelt, so wurden sie frei von tingierbaren Körnchen befunden. In ungefärbten, in Glyzerin eingeschlossenen Schnitten konnte man die Körnchen bei Anwendung der Immersion als kleinste, unpigmentierte Gebilde wahrnehmen.

Vierundzwanzigstündige Einwirkung 1 % Osmiumsäure bewirkte zunächst nur eine leichte Bräunung der Fettkörnchen. Ihre Fähigkeit, Licht durchzulassen, hatte keine Veränderung erfahren. Kürzeren oder längeren Aufenthalt in Wasser, selbst eine behufs Entwässerung vorgenommene ganz kurz dauernde Behandlung mit 95 % Alkohol hatte auf dieses Verhalten keinen Einfluß. In Xylol, Zedernöl, Chloroform oder Äther lösten sich diese gebräunten Tröpfchen ziemlich rasch.

Ein anderes Bild boten die durch 24 Stunden mit 95 % Alkohol behandelten osmierten Schnitte. Sämmtliche Fettröpfchen erschienen jetzt intensiv geschwärzt. An Resistenz hatten sie gegenüber den oben erwähnten fettextrahierenden Reagentien bedeutend gewonnen. Selbst stundenlanges Einwirken von Xylol im Thermostaten bei 54° C konnte

keine Änderungen im quantitativen Verhalten der Fettkörnchen herbeiführen. Sie waren ebenso häufig anzutreffen, wie früher unmittelbar nach der Osmierung, da auch die derselben folgende Alkoholbehandlung ohne Einfluß auf ihr numerisches Verhalten geblieben war. Eine allmähliche Abblassung und schließliche Lösung der durch Osmium und Alkohol geschwärzten Körnchen konnte erst nach monatelanger Aufbewahrung der Schnitte in Xylolkanadabalsam konstatiert werden.

Ebenso verhielt sich das Fett bezüglich seiner Menge- und Lagerungsverhältnisse im anderen Testikel, der in ALTMANN'scher Mischung fixiert und nach Einbettung in Paraffin in Schnitte zerlegt wurde (Taf. XVII Fig. 1).

Diese Reaktionen konnten uns die Überzeugung von der Gegenwart echter Fettsäurederivate im fötalen, menschlichen Testikel verschaffen, zu deren Nachweise wir uns mit ziemlicher Sicherheit der Osmiummethode bedienen durften.

Zur Untersuchung kamen im ganzen die Testikel von zehn Föten und sechs Neugeborenen. Die Gesamtlänge des jüngsten Fötus betrug 7,5 cm, die übrigen umfaßten sämtliche Monate der Entwicklung. Vier der vollständig ausgetragenen Neugeborenen waren intra partum an Asphyxie zugrunde gegangen, bei zweien, von denen der eine infolge Infektion der Nabelwunde am sechsten Tage, der andere infolge einer Lobulärpneumonie am vierten Tage post partum verstorben war, fanden sich fettige und parenchymatöse Degenerationen in den inneren Organen. In jedem dieser Fälle gelang es im Testikel sowohl im Zwischengewebe als auch in den Anlagen der Samenkanälchen Fett nachzuweisen. Als Träger dieser Fettelemente konnten im Zwischengewebe ausschließlich Zwischenzellen, in den Tubuli mit Wahrscheinlichkeit nur Follikelzellen erkannt werden. Die Gesamtmenge des Fettes war im fötalen Hoden in der Mehrzahl der Fälle im allgemeinen eine geringe, die Größe der einzelnen Körnchen sehr oft an der Grenze der Sichtbarkeit, weshalb die negativen Befunde ENGELMANN's, der bei älteren Föten in den Kanälchen kein Fett antraf, zu verstehen sind. Bloß in zwei Fällen, bei einem 13,5 cm und einem 40 cm langen Fötus, fanden sich in den Kanälchen größere Mengen feinster, homogen gebauter Fettkörnchen. Im Zwischengewebe war die Menge des Fettes durchwegs eine sehr geringe, da jedesmal nur wenige fetthaltige Zwischenzellen vorgefunden werden konnten. Eine Abhängigkeit des quantitativen Verhaltens des Fettes von dem Grade der Entwicklung war für die Zeit des Fötallebens nicht festzustellen.

Auffallen mußte hingegen die beträchtliche Steigerung des Fettgehaltes im Hoden des ausgetragenen Neugeborenen (Taf. XVII Fig. 2). Dieselbe betraf sowohl die Kanälchen als auch insbesonders das Zwischengewebe. Während dasselbe noch am Ende des Fötallebens bei vor dem

normalen Ende der Schwangerschaft zur Welt gebrachten Kindern, wie bereits hervorgehoben, äußerst fettarm befunden worden war, fanden sich jetzt nicht nur in den Zwischenzellen, sondern auch in länglichen protoplasmareichen Gebilden, über deren Auffassung als Zwischenzellen oder Bindegewebselemente Zweifel obwalten konnten, überall kleinere und größere kugelige Fettkörnchen bei Kindern mit fettiger Degeneration ebenso, wie bei ganz normalen asphyktischen Neugeborenen. Weniger auffallend war die Zunahme des Fettes in den Tubuli, doch war dieselbe auch hier ausnahmslos zu konstatieren. Pathologische Zustände, die Veränderungen im Fettgehalte anderer Organe nach sich zogen, schienen auch bezüglich des Fettgehaltes der Kanälchen ohne merklichen Einfluß geblieben zu sein. Vollständig frei von Fett zeigten sich jedesmal sowohl beim Fötus als auch beim Neugeborenen die Kanälchenanlagen im Corpus Highmori. Kristallbildungen konnten in keinem der Präparate angetroffen werden.

Der Hoden im Kindesalter.

Die histologischen Verhältnisse sämtlicher untersuchter kindlicher Hoden boten ein ziemlich einheitliches Bild. Ein spärliches Zwischengewebe, in dem sich nur selten mit Deutlichkeit typische Zwischenzellen nachweisen ließen, trennte die Kanälchen, deren Aufbau nur wenig von dem der fötalen Hodenkanälchen differierte. Spermatogonien, deren Menge gegen Ende des Knabenalters in Zunehmen begriffen war, und Follikelzellen bildeten so, wie während des Fötallebens, den Inhalt der unreifen Samenkanälchen. Als auffallender Unterschied gegenüber den Verhältnissen beim Fötus und beim Neugeborenen zeigte sich bloß eine schon frühzeitig wahrnehmbare Tendenz zur Bildung eines Lumens in dem zentralen Gebiete der Tubuli. Schon im siebenten Lebensmonate waren als erste Andeutung eines Lumens Dehiszenzen zu konstatieren, die von diesem Zeitpunkte ab durch das ganze Knabenalter hindurch in ähnlicher Form anzutreffen waren. Später wurden dieselben wohl stellenweise breiter, doch fanden sich immer fädige Gerinnsel, die brückenartig gegenüberliegende Seiten des Kanälchenepitheles verbanden. Ein eigentliches Lumen in der Deutlichkeit, wie es im ausgereiften Hodenkanälchen zutage tritt, konnte deshalb nie zustande kommen, wie gegenüber Spangaro zu betonen wäre.

Ein unterscheidendes Merkmal des kindlichen Hodens bildet ferner das in ihm zuerst zur Beobachtung gelangende Auftreten kristalloider Gebilde. Es fanden sich ausschließlich die von Lubarsch (25) entdeckten und zuerst beschriebenen Spermatogonienkristalle. Wir trafen dieselben vom ersten Lebensmonate ab in der Mehrzahl der Fälle, manchmal sogar ziemlich häufig. Da sie sowohl bei Kindern, die nach ganz kurz-

währender Krankheit zugrunde gegangen waren, als auch bei sehr herabgekommenen Individuen nachgewiesen werden konnten, so war eine Abhängigkeit ihres Vorkommens vom Ernährungszustande nicht anzunehmen. Ebenso unwahrscheinlich erschien uns eine Beeinflussung des quantitativen Verhaltens dieser Gebilde durch postmortale Vorgänge, da bald nach dem Tode fixierte Organe keine Unterschiede gegenüber Hoden erkennen ließen, die vor der Konservierung längere Zeit aufbewahrt worden waren.

Fett konnte in achtzehn daraufhin untersuchten kindlichen Hoden in den Tubuli und im Zwischengewebe jedesmal angetroffen werden. Sein quantitatives Verhalten ließ eine gewisse Regelmäßigkeit erkennen. Während von den ersten Lebenstagen bis zum Ende des zweiten Jahres in den Kanälchen nur sehr wenig Fett anzutreffen war, begann von diesem Zeitpunkt ab successive eine Zunahme des Fettgehaltes der Kanälchen. In umgekehrtem Sinne verhielt sich das Fett des Zwischengewebes, das sowohl an typische Zwischenzellen als auch an Bindegewebszellen gebunden vorkam. Bis zum fünften Lebensmonate erinnerte der noch reichliche Fettgehalt des Zwischengewebes sehr an die Verhältnisse des Neugeborenen. Vom 7. Lebensmonate ab fand sich im Zwischengewebe durchwegs nur sehr wenig Fett, so daß besonders gegen Ende der in Betracht kommenden Lebensperiode der Unterschied zwischen Fettreichtum der Kanälchen und dem Fettgehalte des Zwischengewebes sehr in die Augen fallen mußte (Taf. XVII Fig. 3). Die Fettröpfchen traten immer in Form kleinster, massiver, sich gleichmäßig osmierender Gebilde auf, die im Zwischengewebe immer Kugelform, in den Kanälchen häufiger polyedrische Formen annahmen. Die Verteilung des Fettes war eine ziemlich regellose; auch bei älteren Kindern mit deutlichen Lockerungen im Innern der Tubuli ließ sich keine Neigung zur Anordnung in bestimmten Zonen des Querschnittes erkennen. Vollständig frei von Fett wurden die Spermatogonien befunden. Vom 4. Lebensmonate ab konnte auch in den Epithelien der Reteanlage Fett nachgewiesen werden; die Menge desselben war jedoch so gering, die Fettkörnchen waren derart klein, daß ihren Nachweis nur die stärksten Objektive gestatteten.

Der größere Teil der untersuchten kindlichen Hoden stammte von Individuen, die schon makroskopische Veränderungen des Fettgehaltes anderer Organe erkennen ließen. Es gelang aber weder bei ausgedehnten fettigen Degenerationen infolge akut-fieberhafter Erkrankungen noch nach vorgeschrittener Fettinfiltration bei chronischer Kachexie (Tuberkulose) Steigerungen der Fettquantität im Hoden wahrzunehmen, — ein Umstand, der wohl, wenn auch mit gebotener Reserve, eine Verwertung der gewonnenen Resultate für die Beurteilung der Fettverhältnisse des kindlichen Hodens überhaupt ermöglicht.

Der Hoden vom Eintritte der Geschlechtsreife bis zum fünfundzwanzigsten Lebensjahre.

Nach beendigter Entwicklung der männlichen Keimdrüse dokumentiert sich die beginnende physiologische Betätigung des Organes durch auffallende Veränderungen in seinem makroskopischen und strukturellen Verhalten. Das Volumen des Hodens erfährt eine rasche Zunahme, am Querschnitte fallen die vergrößerten Durchmesser der Samenkanälchen in die Augen.

Das mikroskopische Bild der reifenden Tubuli unterscheidet sich wesentlich von dem der kindlichen. Unmittelbar anliegend an die Kanälchenwandung finden sich die Spermatogonien in anscheinend bedeutend größerer Anzahl als im kindlichen Hoden. Die Follikelzellen, deren Kerne durch die Vermehrung der basal liegenden Spermatogonien gegen das Zentrum vorgeschoben erscheinen, nähern sich mehr und mehr der Form der reifen SERTOLI'schen Zelle. Der Kern wird größer und auffallend blässer, auch das Protoplasma, das zumeist eine radiäre Streifung erkennen läßt, gewinnt an Masse. Eingeschlossen in Räume, deren Wände vom Protoplasma der Stützzellen gebildet werden, zeigen sich in diesem Lebensalter neue Elemente, die Spermatocyten und die Spermatiden. Erstere, ausgezeichnet durch große Kerne mit überaus grobem Chromatingerüste, liegen zum größten Teile in jener Region, in der sich die Kerne der SERTOLI'schen Zellen finden. Als andere neue Zellform erscheinen bei eintretender Spermiogenese die Spermatiden in den innersten Anteilen der zelligen Auskleidung der Tubuli. Es sind kleine, kugelige Zellen mit runden, intensiv färbbaren und ziemlich homogenen Kernen und kompaktem Protoplasma. Neben dieser typischen einkernigen Spermatiden sind schon zur Zeit der Pubertät größere, mehrkernige Formen zu beobachten, die seit LA VALETTE unter dem Namen „Spermatogemmen“ in der Literatur vielfache Erwähnung gefunden haben. Ein großer Teil der Autoren sprach sich für die postmortale Entstehung dieser Zellen durch sekundäre Konfluenz einzelner Spermatiden aus. Wir konnten diese Formen fast regelmäßig, auch dann, wenn die Organe möglichst frisch zur Fixation kamen, nachweisen. Beziehungen zwischen ihrem numerischen Verhalten und dem Zeitpunkte der Fixation waren nie zu erkennen. In einem Falle, in dem im Ductus epididymidis stagnierendes Sperma neben spärlichen Spermatozoen fast durchwegs Spermatiden in großer Anzahl enthielt, war eine Vermehrung der mehrkernigen Spermatogemmen nicht zu beobachten.

Einen wesentlichen Unterschied gegenüber dem infantilen Hoden bildet in diesem Lebensalter das Verhalten des Zwischengewebes. In einem Stadium, in dem die Tubuli noch ganz den kindlichen Typus auf-

weisen, zeigt sich als eine der ersten Veränderungen im Hoden am Beginne der Pubertät eine deutliche Vermehrung der Zwischenzellen. Ihr näheres Verhalten ist jedoch in den einzelnen Fällen durchaus nicht gleichartig. Man findet unabhängig vom Alter und dem Grade der Reife der Samenkanälchen bald sehr zahlreiche Zwischenzellen, in Form größerer Aggregate angeordnet, bald erscheinen sie in viel geringerer Anzahl, dann immer nur einzeln liegend. Zweimal (bei einem 17jährigen und einem 20jährigen Individuum) trafen wir inmitten vollständig ausgebildeter Hodenkanälchen Herde von Tubuli, die noch infantilen Charakter zeigten. Das Zwischengewebe wies jedoch überall gleiches Verhalten auf.

Bemerkenswerte Resultate ergab die Berücksichtigung der Fettverhältnisse im Hoden während dieser Lebensperiode.

Die Menge des Fettes ist im Kindesalter eine relativ geringe. Sobald aber die ersten Veränderungen am Beginne der Pubertät eintreten, erfährt das quantitative und das qualitative Verhalten dieser Substanz auffallende Änderungen. Sowohl im Zwischengewebe als auch in den Kanälchen kommt es zu einer Vermehrung des Fettes. In der Zwischensubstanz sind es fast durchwegs Zwischenzellen, die als Träger des Fettes fungieren. Die rasche Vermehrung dieser Zellen nach eingetretener Reife des Hodens macht das Anwachsen der Gesamtmenge des interstitiellen Fettes begreiflich. In den Tubuli bleibt das Fett vornehmlich an Sertoli'sche Zellen gebunden. Es findet sich intrazellulär in der unmittelbaren Umgebung der Kerne dieser Zellen, so daß übersichtliche Betrachtungen der Präparate das Fett der Tubuli in Form einer von der Wand der Kanälchen nur wenig entfernten Zone erkennen lassen. Ursamenzellen und Spermatocyten erscheinen völlig frei von fettartigen Einlagerungen, im Protoplasma der Spermatiden und insbesonders in den lappenförmigen Anhängen der Köpfe der unreifen Spermatozoen finden sich öfters kleinste Fetttröpfchen. Gegenüber den zahlreichen Fettkörnchen in den Sertoli'schen Zellen verschwinden diese Körnchen jedoch vollständig, so daß die Anordnung des Fettes in Form einer Randzone nirgends im Präparate eine erhebliche Störung erleidet. Auffallende Änderungen dieser Verhältnisse während der verschiedenen Stadien des spermiogenetischen Prozesses konnten im menschlichen Hoden nicht beobachtet werden.

Bis zum Beginne der Pubertät konnten im Hoden ausschließlich Vollkörner von rundlichen oder polyedrischen Formen angetroffen werden. Dieses Verhalten erfährt nun einen Wandel, sobald mit dem Eintreten der Spermiogenese die vollendete Reifung des Organes zum Ausdrucke gelangt. Zwischen kugeligen und gleichmäßig osmierten Formen zeigen sich in den Kanälchen in sehr verschiedenen

Mengenverhältnissen kleinste, nur partiell osmierbare Gebilde von ganz typischem, regulärem Charakter. Zumeist sind es kugelige Körnchen mit osmierter Mantelschicht und einem mehr oder minder exzentrisch gelagerten, ungeschwärzten Binnenraume, der sich scharf von dem geschwärzten peripheren Anteile absetzt. Hin und wieder erscheinen diese Vakuolen (diese Räume seien vorläufig wegen ihres optischen Verhaltens in Osmiumpräparaten als solche bezeichnet) derart peripher gelegen, daß der osmierte Kontur an einer Stelle unterbrochen wird, so daß Gebilde von sichel- oder halbmondartigen Formen entstehen. Die osmierten Partieen sind entweder vollständig homogen oder aber, was häufiger der Fall zu sein scheint, selbst wieder von feinsten Vakuolen durchsetzt. Manchmal besitzen die ersterwähnten Ringformen eine von Vakuolen erfüllte Verdickung der osmierten Mantelschicht, wodurch der kreisförmige Umriß des Gebildes gestört erscheint und Fettkörperchen von siegelringartigen Formen gebildet werden. Häufig finden sich Tröpfchen, in deren Innerem zwei oder mehrere größere Vakuolen neben zahlreichen kleineren, peripher gelagerten auftreten, oder auch Tröpfchen, die als Aggregate vieler kleinster Vakuolen von gleichen Durchmessern aufgefaßt werden können. Als eine Modifikation dieser zuletzt erwähnten Form zeigt sich manchmal zentral wieder ein größerer Hohlraum; bei hoher Einstellung der Mikrometerschraube erscheint dann ein rundes, vollkommen gleichmäßig vakuolisiertes Gebilde, geht man tiefer, so findet man eine größere Vakuole, umgeben von einem Kranze feinster, gleichartiger Vakuolen, geht man noch tiefer, so zeigen sich wieder Verhältnisse wie bei der hohen Einstellung.

Neben den Vakuolen liegen häufig auch massive, osmierte Granula. Die osmierten Scheidewände, durch die die Hohlräume getrennt erscheinen, verhalten sich ihrer Dicke nach verschieden. Bisweilen sind sie so dünn, daß ein Aggregat solcher Vakuolen ein überaus zartes, schaumiges Aussehen gewinnt.

Diese Formen durch Osmiumsäure nachweisbaren Fettes konnten jedoch ausschließlich nur in den Tubuli angetroffen werden; im Zwischengewebe fanden sich immer völlig homogene, gleichmäßig geschwärzte Körnchen in verschiedenen Größen und kugeligen Formen.

Es wurde schon erwähnt, daß die Kanälchen neben vakuolär gebauten Fettelementen auch vollständig massiv gebaute Fettkörnchen enthalten. Die numerischen Beziehungen dieser Formen zueinander gestalten sich jedoch so, wie die morphologischen Verhältnisse der vakuolären Formen in den einzelnen Lebensabschnitten verschieden. Im jugendlichen Hodenkanälchen überwiegen die massiven Formen über die vakuolären Gebilde, mit zunehmendem Alter tritt successive eine Umkehrung dieses Verhältnisses ein. Vom fünfzigsten Lebensjahre ab

ist die Zahl der homogen gebauten Fettkörnchen gegenüber der der vakuolären Formen bereits eine verschwindend kleine, so daß im höheren Lebensalter das Fettbild der Kanälchen gänzlich durch letztere Formen beherrscht wird. Gleichsinnig fortschreitend mit der Vermehrung der vakuolären Formen zeigt sich eine beträchtliche Zunahme ihrer Größe und eine Steigerung der Kompliziertheit ihrer Strukturverhältnisse. Im jugendlichen Hoden gelingt es nur mit stärksten Objektiven diese Elemente in ihren einfacheren Formen nachzuweisen, bei älteren Individuen lassen schon etwas stärkere Trockensysteme den Unterschied zwischen dem Fette der Kanälchen und des Zwischengewebes erkennen.

Die ersten Angaben über das Vorkommen ring- und sichelförmiger Fettkörnchen machten ALTMANN (44), KREHL (45), METZNER (46) und STARKE (47). ALTMANN erblickte in der Ringkornbildung einen sekundären Vorgang. Der nach der Osmierung zur Anwendung gelangende Alkohol würde zum Teil eine lösende Wirkung entfalten, wodurch es zur Bildung vakuolärer Fettelemente komme. Die Bedingung für diesen differenten Effekt des Alkoholes gegenüber osmierten Fettkörnchen wäre in einer nicht durchaus gleichartigen chemischen Beschaffenheit der einzelnen Körnchen zu suchen. Zu ähnlichen Schlüssen kam STARKE. Er unterschied zunächst zwischen Fettkörpern, die direkt durch Osmiumsäure eine Schwärzung erfahren, und solchen, die in Osmiumsäure bloß bräunlich gefärbt werden. Erst durch folgende Behandlung mit Alkohol könne auch im letzteren Falle eine Schwärzung erzielt werden. Diesen Vorgang bezeichnete er als Alkohol-Osmium-Reduktion im Gegensatze zur direkten Schwärzung des Fettes, die er Fett-Osmium-Reduktion nannte. Wird nun Fett, das durch Osmiumsäure bloß gebräunt werden konnte, mit Alkohol behandelt, so entfalte dieser nicht nur eine reduzierende Wirkung gegenüber der an das Fett gebundenen Osmiumsäure, sondern auch einen lösenden Einfluß auf gewisse durch eine besondere Konstitution ausgezeichnete Teile der einzelnen Fettelemente. Da diese Lösung sofort eintrete, die Reduktion aber erst nach mehreren Stunden völlig abgelaufen erscheine, so könne sich letztere nur im ungelöst bleibenden Reste des Fetttröpfchens vollziehen. Sonach würden die auf diese Weise zustande kommenden partiell osmierten Gebilde nach ihrer Genese als Extraktionsprodukte aufzufassen sein.

Über das Vorkommen ringförmiger Fettkörnchen in der Leber weißer Mäuse nach Vergiftung mit Phosphor machte SCHMAUS (48) eingehendere Mitteilungen.

Neuerdings begann man, sich wieder mit gehobenem Interesse der Untersuchung morphologischer Verhältnisse des Organfettes zuzuwenden, nachdem STANGL (35) im Jahre 1901 bemerkenswerte Angaben über differente Fettformen im menschlichen Pankreas und über ihre Beziehungen zu den Bauverhältnissen dieses Organs brachte. Er konnte in dieser Drüse sowohl massive, als auch vakuolär gebaute Fettkörnchen antreffen.

Letztere fanden sich jedoch ausschließlich in den Zellen der LANGERHANS'schen Inseln, während die Zellen des sekretorischen Anteiles des Pankreas immer nur massive Vollkörner aufwiesen.

Unmittelbar nach STANGL berichtete PLEČNIK (36) über ähnliche Verhältnisse in der menschlichen Nebenniere. Neben soliden, schwarzen Körnchen treten in den Markzellen vom fünften Lebensjahre ab größere Körner auf, die ein helles Zentrum besaßen, welches von einem durch Osmium geschwärzten Ringe umgeben war. Von dem erwähnten Zeitpunkte ab konnte ein Zunehmen dieser Körner auf Kosten der soliden Elemente konstatiert werden, so daß vom 25. Lebensjahre ab im Marke nur mehr Ringformen zu beobachten waren. Mit fortschreitendem Alter traten an diesen Formen verschiedene Komplikationen auf; „je älter das untersuchte Individuum war, desto komplizierter und reichhaltiger wurden diese Gebilde". PLEČNIK konnte Andeutungen dieser Strukturen bereits im nativen Gefrierschnitte, mit gleicher Deutlichkeit jedoch dieselben Bilder in osmierten Gefrierschnitten, die nicht mit fettextrahierenden Flüssigkeiten in Berührung gekommen waren, wahrnehmen. Ein auffallendes Resultat hatte eine mit Sudan III vorgenommene Färbung. Sämtliche Fettkörnchen erschienen durchaus gleichmäßig rot gefärbt. Die nächstliegende Deutung, zwei verschiedene Substanzen in den Ringgebilden anzunehmen — eine sich osmierende Mantelschicht und einen nur mit Sudan färbbaren Kern — ist jedoch diesem Autor nicht sehr wahrscheinlich.

Am ausführlichsten widmete sich ERDHEIM (37) der Besprechung der in Rede stehenden Formen. Anlaß hierzu boten ihm die mannigfachen Ergebnisse seiner Untersuchungen über die Fettverhältnisse in den Kiementaschenderivaten. Diese Organe zeigten hinsichtlich ihres Fettgehaltes verschiedenes Verhalten. In der Schilddrüse trafen sich in allen Lebensaltern nur solide Fettkörnchen, in den Epithelkörperchen und in der Hypophyse fand ERDHEIM im höheren Alter dieselben Fettformen, die die vorerwähnten Autoren im Mark der Nebenniere und in den LANGERHANS'schen Zellhaufen angetroffen hatten. Neben typischen vakuolär gebauten Fettkörnchen konnten in den Epithelkörperchen außerdem noch unter sich verschieden große Körner angetroffen werden, die, bei Immersion besehen, als Aggregate zahlreicher kleinster und weniger größerer Körnchen erkannt wurden. ERDHEIM bezeichnete diese Gebilde, die er in der Hypophyse vermißte, als granulierte Fettkörner. Im Nativpräparate waren vakuoläre und granulierte Formen mit gleicher Deutlichkeit wie im osmierten Schnitte nachzuweisen, wodurch die Präexistenz dieser Strukturverhältnisse erwiesen wurde. Undeutlich erschienen sie nach Färbung der Gefrierschnitte mit Scharlach R nach HERXHEIMER; eine Erklärung für dieses Verhalten sucht ERDHEIM in dem Fettlösungsvermögen des 70 % Alkoholes, in dem der Fettfarbstoff zur Anwendung gelangte. Mit 1 % Osmiumsäure behandelte Gefrierschnitte zeigten bloß

eine Bräunung der Körner, erst längere Nachbehandlung mit 95 % Alkohol bewirkte durch Reduktion der Osmiumsäure eine bleibende Schwärzung. In den morphologischen Verhältnissen des Fettes trat jedoch während der ganzen Behandlung keine Änderung ein. Das Verhältnis zwischen vakuolären und granulierten Körnchen wurde sehr unregelmäßig befunden. Im allgemeinen überwogen im höheren Lebensalter die vakuolären Elemente über die granulierten. Die Gesamtmenge des Fettes in den Epithelkörperchen und in der Hypophyse war so wie die Mannigfaltigkeit der Fetttröpfchen im Greisenalter am größten.

Angaben über verschiedene Fettformen im Hoden wurden bisher nicht gemacht. Broman (49) waren zwar in den Testikeln zweier Hingerichteter eigentümliche Gebilde aufgefallen, doch sprach er sich nicht näher über ihre Fettnatur aus. Er bezeichnete dieselben als „Korbbläschen“ und beschrieb sie als „kleine Bläschen von verschiedener Größe, deren Peripherie in Eisenlackpräparaten schwarzgefärbt war, deren Inhalt aber ungefärbt erschien“. In ungefärbten Präparaten waren sie gleichfalls wahrzunehmen. Durch Osmiumsäure nahmen sie eine schwach „grünliche“ Färbung an. Im optischen Querschnitte sahen sie wie kleine, mit körnigen Verdickungen versehene Ringe aus. Broman fand diese Korbbläschen nur in den Protoplasmakörpern der Sertolischen Zellen und in den Spermatiden; er vermutete in ihnen Sekretionsprodukte der Sertoli'schen Zellen, die entweder direkt oder in aufgelöster Form von den Spermatiden aufgenommen werden. Obwohl die Mitteilungen dieses Autors keine Angaben über die Natur seiner „Korbbläschen“ enthalten, so hielten wir es doch geraten, an dieser Stelle auf seine Angaben einzugehen, da es insbesondere die seiner Arbeit folgenden Abbildungen wahrscheinlich machen, daß ihm nichts anderes als jene eigentümlichen Formen vakuolär gebauter Fettelemente vorgelegen sein dürften. —

Die Resultate unserer Untersuchungen über die Bauverhältnisse vakuolärer Fettformen in den Hodenkanälchen decken sich völlig mit den Schlüssen Erdheim's betreffs der vakuolär gebauten Fettkörnchen in den Epithelkörpern und in der Hypophyse. Ihr gleiches Verhalten im nativen Zupfpräparate, in den mit Osmiumsäure behandelten Gefrierschnitten und in den nach Paraffineinschluß gewonnenen Präparaten osmierter Objekte bewies mit Sicherheit die präexistente Realität dieser eigenartigen Konstitutionsverhältnisse. Tinktion der Gefrierschnitte mit Sudan III oder Scharlach R bewirkte jedoch eine gänzliche Zerstörung der beschriebenen Strukturen. An Stelle der insbesondere im senilen Testikel auffallenden großen vakuolären Elemente erschienen nur mehr Fragmente derselben oder auch Verklebungen dieser Fragmente zu größeren unregelmäßigen Aggregaten. Die große Empfindlichkeit dieser Formen im nicht osmierten Zustande bewies ferner

auch das Ergebnis der von LEWINSON (39) zum Fettnachweise angegebenen Methode. In den nach diesem Vorgange hergestellten Präparaten fanden sich jedesmal auch in den Kanälchen nur feinste, massive Fettkörnchen, da offenbar alles vakuolär organisierte Fett in der zur Einbettung verwendeten Celloidinlösung zerstört wurde.

Wie bereits hervorgehoben wurde, traten erst im höheren Lebensalter die beschriebenen, morphologischen Eigenschaften des Kanälchenfettes mit auffallender Deutlichkeit zutage. Es eigneten sich deshalb für alle erwähnten Untersuchungen nur Organe älterer Individuen. Da aber schon nach eingetretener Reife in den Kanälchen kleinste, vakuoläre Formen angetroffen werden konnten, so war es notwendig, schon in diesem Abschnitte auf ihre morphologischen und physikalischen Eigenschaften des näheren zu reflektieren.

Während der dem Eintritte der Pubertät unmittelbar folgenden Lebensjahre ist die Gesamtquantität des Hodenfettes bei normalen Individuen oder Individuen, die infolge akuter Krankheitsprozesse nach kurzer Krankheitsdauer zugrunde gehen, eine verhältnismäßig geringe. Die untersuchten Hoden zweier plötzlich verstorbener junger Männer (a) Exitus durch Suicidium, 17 Jahre alt, b) Exitus nach Einwirkung stumpfer Gewalt auf das Abdomen, mäßig entwickelter Status lymphaticus, normalbeschaffenes Genitale, 17 Jahre alt), zeigen in der Mehrzahl der Kanälchenquerschnitte üppige Spermiogenese. Unabhängig von den verschiedenen Stadien der Spermiogenese, die die Querschnitte der einzelnen Kanälchen zeigen, treffen sich an allen Stellen der Präparate hinsichtlich des Fettes gleiche Verhältnisse (Taf. XVII Fig. 4). In den SERTOLI'schen Zellen, vornehmlich in unmittelbarer Umgebung ihrer Kerne, finden sich überall kleine, massive Fettkörnchen, unter ihnen kleinste, vakuoläre Fettformen vom Siegelring- und Halbmondtypus (Taf. XVII Fig. 5). Völlig frei von fettartigen Einlagerungen erscheinen Samenmutterzellen und Spermatocyten. Dagegen können in den Protoplasmalappen unreifer Spermatozoen, in den Spermatiden und extrazellulär in den zentralen Partieen der Tubuli einzelne massive und vakuoläre Fettröpfchen beobachtet werden. Die Epithelien der Tubuli recti und des Mediastinum testis enthalten äußerst spärliche, erst nach Anwendung der Ölimmersion nachweisbare, durchwegs massive Fettkörnchen. In den in jedem Falle ziemlich zahlreichen Zwischenzellen finden sich durchwegs nur wenige kleine, jedoch immer vollständig homogen gebaute Fettkörnchen. Pigment fehlte im Protoplasma der Zwischenzellen in beiden Fällen, doch fielen in dem einen Falle (a) kleine ungefärbte Granulationen auf, die sich bei protrahierter Eosinfärbung deutlich oxyphil erwiesen. REINKE'sche Kristalloide konnten in keinem der Organe, die kurze Zeit post mortem fixiert wurden, aufgefunden werden, dagegen waren LUBARSCH'sche und CHARCOT-

Leyden'sche Kristalle — letztere im Falle a in großer Menge — anzutreffen.

Acht an akuten Krankheiten (Skolikoiditis, Diphtherie, Endokarditis, Meningitis tbc., Skolikoiditis, Sepsis, Ileus und Meningitis post otitid.) verstorbene Individuen zeigen vor allem als Effekt der Krankheitsprozesse eine schwere Beeinträchtigung der Funktion der Testikel. In zwei Fällen mit kurzer Krankheitsdauer (Skolikoiditis mit folg. Perforationsperitonitis, Ileus) finden sich stellenweise noch Spermatozoen, in sechs Fällen ist die Spermiogenese völlig geschwunden. Dabei tritt ein auffallender Parallelismus zwischen der Dauer der Erkrankung und dem histologischen Verhalten der Kanälchen hervor. In der umgekehrten Folge ihres Entstehens kommt es zu einer successiven Verminderung, beziehungsweise gänzlichem Schwinden der mobilen Elemente des Kanälchenepithels. In zwei Fällen mit nahezu fünfwöchentlicher Krankheitsdauer konnte sogar eine beträchtliche Verminderung der Spermatocyten konstatiert werden. Die Sertoli'schen Zellen traten in diesen Fällen deutlich als einzelne Zellindividuen, abweichend von ihrem gewöhnlichen Verhalten, zutage. Der schon von Cordes hervorgehobene Einfluß akuter Erkrankungen auf den Funktionszustand des Testikels zeigt sich also in ziemlich auffallender Weise.

Merkbare Veränderungen der Mengenverhältnisse des Hodenfettes gegenüber dem normalen Zustande können jedoch in keinem Falle, trotz der jedesmal vorhandenen fettigen Degeneration der Leber, der Nieren und des Herzmuskels, nachgewiesen werden. Als besondere Eigentümlichkeit dieser Hoden findet sich bloß in allen Fällen mit fehlender Spermiogenese eine mehr oder minder auffallende Störung der bei normalen Individuen regelmäßig anzutreffenden Anordnung des Kanälchenfettes in Form einer Randzone. Regellos verteilt liegen jetzt die Fettkörnchen zum Teil in den Sertoli'schen Zellen, zum Teil aber auch extrazellulär zwischen den mobilen Elementen. Ihrer Form nach sind es zumeist homogen gebaute Granula neben spärlichen, kleinsten, vakuolär gebauten Formen.

Die Zwischenzellen sind in allen Fällen in ziemlich großer Anzahl anzutreffen. Ihr Fettgehalt unterscheidet sich nicht von den normalen Individuen dieses Lebensalters. Reinke'sche Kristalloide sind bloß in einem Hoden, und hier in sehr großer Anzahl, anzutreffen. Er stammt von einem zwanzigjährigen Manne, der durch drei Wochen an schwerem septischen Fieber, ausgehend von einer Phlegmone, litt und schließlich an einer Pneumonie zugrunde ging. Das vier Stunden post mortem fixierte Organ wurde durch den Krankheitsprozeß in erheblicherer Weise in Mitleidenschaft gezogen. Neben den Ursamenzellen und den Sertoli'schen Zellen befinden sich nur auffallend wenige Spermatocyten und äußerst spärliche Spermatiden.

LUBARSCH'sche Spermatogonienkristalle und CHARCOT-LEYDEN'sche Kristalle sind regelmäßig nachzuweisen. Letztere erscheinen in zwei Fällen in auffallend großer Anzahl. Zur Ermittelung der Abhängigkeit dieser Kristalle von postmortalen Verhältnissen unternahmen wir vergleichende Untersuchungen in der Art, daß Teile desselben Hodens zu verschiedenen Zeiten fixiert wurden. Diese Untersuchungen ergaben bezüglich der LUBARSCH'schen und CHARCOT-LEYDEN'schen Kristalle eine gänzliche Unabhängigkeit dieser Bildungen von postmortalen Vorgängen während der ersten 72 Stunden nach eingetretenem Tode. REINKE'sche Kristalloide waren leider in diesen Präparaten nie anzutreffen.

In sieben Fällen untersuchten wir die Rückwirkung chronischer, zu kachektischen Zuständen führender Erkrankungen auf den Testikel während der hier in Betracht kommenden Lebensperiode. Ausnahmslos konnte ein Verschwinden der Spermatozoen konstatiert werden. Spermatiden waren durchwegs in geringerer Anzahl vorhanden, das numerische Verhalten der Spermatocyten bewegte sich zumeist innerhalb der normalen Grenzen. In einem Falle (19jähriges Individuum, Phthisis pulm., Diabetes, schwerster Marasmus) erschienen auch diese Elemente bei völligem Fehlen der Spermatiden und Spermatozoen bedeutend reduziert. Häufig zeigten sich schon in diesem Lebensalter bei beträchtlicheren Beeinträchtigungen des Hodens durch chronische Krankheitsprozesse stellenweise leichte Verdickungen der Kanälchenwandung, bedingt durch hyaline Verquellung der inneren Schicht derselben. Auch vorgeschrittenere Stadien der Kanälchenatrophie konnten in den peripehrsten Partieen einzelner Läppchen bei einem an Diabetes zugrunde gegangenen 24jährigen Individuum angetroffen werden.

Die Menge des Kanälchenfettes war in dieser Kategorie von Fällen eine ziemlich große. Eine Zunahme des Fettgehaltes der Tubuli jener Hoden, die durch längere Zeit andauernde Krankheiten eine Schädigung erfahren, mußte sehr wahrscheinlich erscheinen. Ein sicheres Urteil konnte diesbezüglich wegen der beträchtlichen Reduktion des Kanälchendurchmessers nicht ausgesprochen werden. Die Formverhältnisse des Fettes zeigten gegenüber dem normalen Zustande keine Besonderheiten. Es fanden sich wieder da und dort in den Kanälchen kleine vakuoläre Formen, die Hauptmasse bildeten massive, gleichmäßig osmierbare Fettkörnchen. Ein in dieser Beziehung abweichendes Verhalten wiesen zwei Fälle auf, die sehr herabgekommene Individuen betrafen (Sarkom der Wirbelsäule, höchstgradige Kachexie, 22 Jahre alt; Diabetes, Phthisis pulmonum, 19 Jahre alt). In ihren Tubuli seminiferi, die feinkörniges Fett in großer Menge enthielten, konnten nirgends vakuoläre Elemente nachgewiesen werden.

Die für den funktionierenden Hoden typische Anordnung des Kanälchenfettes in Form einer Randzone erschien in allen Fällen mit gestörter Spermiogenese aufgehoben. Im Fettgehalte der Tubuli recti

und der Retekanälchen waren gegenüber dem Verhalten bei normalen Individuen keine Unterschiede zu konstatieren.

Der Durchmesser jener Kanälchen, deren Wandung bereits Degenerationserscheinungen zeigte, war bedeutend kleiner als der der noch intakten, die verdickte Wandung erschien zumeist etwas gefaltet. Am Beginne der Atrophie erfüllte der zellige Inhalt der Kanälchen ihr Lumen vollständig und bestand vornehmlich aus SERTOLI'schen Zellen und Spermatocyten. In ihrem weiteren Verlaufe wurden unter fortwährender Abnahme des Gesamtdurchmessers der Kanälchen die Spermatocyten immer spärlicher, im Zentrum der Kanälchen traten neuerlich Dehiszenzen auf; schließlich — vor dem gänzlichen Verschwinden zelliger Elemente überhaupt — fanden sich nur mehr SERTOLI'sche Zellen, die ähnlich einem einreihigen Zylinderepithele der Basis aufsaßen.

Am Beginne ihrer Atrophie ist der Fettgehalt der jugendlichen Tubuli sehr beträchtlich. Doch dürfte diese Steigerung zum Teile auf die bedeutende Abnahme des Kanälchendurchmessers zu beziehen sein. Die einzelnen Fettkörnchen sind bald kleiner, bald größer, zum größten Teile von homogener Beschaffenheit. Die fortschreitende Verringerung der Inhaltsbestandteile der Tubuli führt zu einer deutlichen Abnahme ihres Fettgehaltes (Taf. XVII Fig. 6). Finden sich nur mehr SERTOLI-sche Zellen, so enthalten dieselben nur spärliche Fetttröpfchen, deren morphologische Charaktere übrigens in allen Stadien des Degenerationsprozesses keine Änderungen erfahren. Daneben finden sich in den zentralen, zellfreien Anteilen des Lumens freiliegende, oft ziemlich große, massive Fettkörnchen. Mit dem schließlichen Zugrundegehen der SERTOLI'schen Zellen kommt es zu einem raschen, gänzlichen Schwinden des Fettes. Im gänzlich atrophischen Tubulus können in der engen Spalte, in der nun das Lumen der Kanälchen erscheint, keinerlei zellige Elemente, aber auch kein Fett mehr angetroffen werden. Ein Eindringen anderer Zellformen aus dem Zwischengewebe (Zwischenzellen, Mastzellen) in die degenerierenden Tubuli — ein von SPANGARO im senilen Hoden beobachteter und beschriebener Vorgang — konnten wir in keinem Lebensalter mit Sicherheit nachweisen.

Das numerische Verhalten der Zwischenzellen zeigt in keinem der untersuchten Fälle merkbare Unterschiede gegenüber jenem bei normalen Individuen. Diese Zellen sind durchwegs nicht besonders zahlreich und bergen in ihrem Protoplasma viele kleine, jedoch immer gänzlich homogene Fettkörnchen.

LUBARSCH'sche und CHARCOT-LEYDEN'sche Kristalle sind in allen sieben Fällen aufzufinden, viermal auch REINKE'sche Kristalloide. In einem Hoden (stammend von einem Diabetiker, 23 Jahre alt, Fixation 2 Std. p. m.) sind dieselben so zahlreich, daß sie schon durch schwache Objektive der Beobachtung zugänglich gemacht werden. Spermiogenese kann in diesem Falle in keinem Kanälchen vorgefunden werden, dagegen

läßt die große Zahl der vorhandenen Spermatocyten nur auf eine geringfügige Schädigung des Organes schließen. Doch sind die Kristalloide auch in einem in höherem Grade in Mitleidenschaft gezogenen Hoden nicht zu vermissen. Zudem finden sich in diesem Falle LUBARSCH'sche und CHARCOT-LEYDEN'sche Kristalle, letztere auch in den atrophierenden Tubuli, stellenweise sogar besonders zahlreich.

Der Hoden zwischen dem 25. und 55. Lebensjahre.

Viermal konnten wir Hoden von Individuen aus dieser Lebensperiode untersuchen, deren innere Organe, soweit diese Verhältnisse makroskopisch zu ermitteln waren, keine Abweichungen von dem physiologischen Fettgehalte aufwiesen. In jedem Falle war der Exitus letalis ziemlich plötzlich eingetreten, die Testikel kamen bald post mortem zur Konservierung.

Alle Hoden zeigten üppige Spermiogenese. Beim Betrachten der Querschnittsfläche der Testikel der beiden älteren Individuen (46 Jahre, 50 Jahre) fiel ein deutlich gelbbrauner Farbenton auf, während die Hoden der beiden jüngeren Individuen (27 Jahre, 37 Jahre) die charakteristische mattgraue Farbe ihres Parenchymes besaßen. In der Konsistenz und Größe der Organe zeigte sich kein Unterschied. Im Lumen der Kanälchen der drei älteren Individuen fanden sich neben zahlreichen Spermatozoen auch viele Spermatiden, zum Teil auch mehrkernige Formen. Eine postmortale Veränderung der Position dieser mobilen Elemente mußte immerhin in das Bereich der Möglichkeit gezogen werden. Die Wandung der Kanälchen war bloß in zwei Fällen völlig normal beschaffen. Beim jüngsten Individuum (27 Jahre; Todesursache — Embolie der Art. fossae Sylvii b. Vitium cordis) trat stellenweise die hyaline Innenzone der Wandung etwas deutlicher hervor. Der Inhalt der Kanälchen zeigte jedoch an diesen Stellen keine abnorme Beschaffenheit. Bei dem ältesten Individuum (50 Jahre; Todesursache: Apoplexia cerebri) konnte man fast durchwegs eine leichte Verdickung dieser Zone der Kanälchenwandung beobachten. Weiter vorgeschrittene Stadien der Atrophie waren in keinem der beiden Fälle vorhanden. Zwischenzellen fanden sich in jedem Falle ziemlich zahlreich, in Form kleiner Häufchen angeordnet. Bei den beiden älteren Individuen waren sie reich an Pigmentkörnchen.

Das Verhalten des Kanälchenfettes verriet auffallende Beziehungen zum Lebensalter. Während die Hodenkanälchen des jüngsten Individuums nur wenig Fett in Form einer ziemlich schmalen Randzone, deren einzelne Elemente aus sehr kleinen vakuolären und zahlreichen massiven Fettkörnchen bestanden, aufwiesen, trat am Ende dieser Lebensperiode

eine merkbare Zunahme des Kanälchenfettes zutage. Die Randzone erschien ungefähr doppelt so breit, die vakuolären Formen waren bedeutend größer, komplizierter und mannigfaltiger gebaut, an Menge in erheblichem Maße die homogenen Körnchen übertreffend. Eine vergleichende Betrachtung der Osmiumpräparate sämtlicher Fälle ließ mit Sicherheit auf eine mit zunehmendem Alter stattfindende progrediente Vermehrung des Kanälchenfettes im allgemeinem und der fortschreitenden Vakuolisierung desselben im besonderen schließen. In jedem Falle fand sich das Fett der Kanälchen in Form einer randständigen Zone, die nur an jenen wenigen Stellen mit geringerer Deutlichkeit hervortrat, wo das Lumen der Kanälchen durch größere Ansammlungen mobiler Elemente fast völlig geschwunden schien.

In den Zwischenzellen waren in jedem der Fälle zahlreiche kleine und größere kugelige, durchaus massive Fettkörnchen anzutreffen, andere Zellen der Zwischensubstanz waren frei von Fett. Die Gesamtmenge des Zwischengewebsfettes mußte demnach in inniger Abhängigkeit von dem numerischen Verhalten der Zwischenzellen befunden werden. Von kleinen Variationen abgesehen, zeigten die einzelnen Fälle diesbezüglich keine auffallenden Unterschiede. Die Zwischenzellen fanden sich jedesmal ziemlich zahlreich, in Form kleiner Häufchen aneinandergereiht. Beziehungen des Fettgehaltes zu dem im höheren Lebensalter reichlicher werdenden Pigmente konnten nicht festgestellt werden. Die Pigmentkörnchen selbst besaßen keinerlei Eigenschaften der Lipochrome.

Tubuli recti und Retekanälchen enthielten immer geringe Mengen Fettes. Erstere bargen neben massiven Körnchen auch deutliche vakuoläre Formen, die Fettelemente der Retekanälchen waren derart klein, daß ihre Formverhältnisse nicht näher untersucht werden konnten. Ihre Anzahl schien gegenüber den betreffenden Verhältnissen im ersten Dezennium nach eingetretener Pubertät nur etwas vermehrt.

Reinke'sche Kristalloide konnten in keinem dieser Hoden angetroffen werden, obwohl in allen Fällen die Konservierung bald post exitum vorgenommen war. Dagegen waren, wenn auch nur in geringer Menge, in den Testikeln der drei jüngeren Individuen Lubarsch'sche und Charcot-Leyden'sche Kristalle nachzuweisen. Keinerlei Kristallbildungen fanden sich im Hoden des fünfzigjährigen Individuums. Teile dieses Hodens, die erst nach 18 Stunden, bzw. 32 Stunden und 40 Stunden in die Fixierflüssigkeit kamen, zeigten auch unter diesen Umständen diesbezüglich gleiches Verhalten.

Die Bedeutung akuter, schwerer Krankheitsprozesse für die Funktions- und Fettverhältnisse des Hodens in dieser Lebensperiode untersuchten wir an der Hand von neun Fällen (Pneumonie und Fettembolie infolge multipler Knochenfrakturen, Sepsis, hämorrhagische Diathese, miliare Tbc., Pneumonie, Pneumonie, Anaemia gravis infolge Ulc. ventric., Peritonitis nach Schußverletzung, Intoxic. p. phosph.). In allen Fällen konnte

zunächst eine mehr oder minder schwere Beeinträchtigung der spermiogenetischen Funktion des Testikels konstatiert werden; der Grad dieser Schädigung erwies sich in derselben Weise von der Dauer und dem Charakter der Erkrankung abhängig, wie dies im vorhergehenden Abschnitte für die Zeit unmittelbar nach vollendeter Reife des Hodens bereits des näheren auseinandergesetzt wurde. Geringgradige Degenerationserscheinungen sind in der Kanälchenwandung bei älteren Individuen dieser Gruppe fast regelmäßig anzutreffen, doch kann eine direkte Beziehung zwischen der zum Tode führenden Erkrankung und diesen Veränderungen nicht angenommen werden. In drei Fällen mit kurzer Krankheitsdauer treten diese Verdickungen ziemlich deutlich hervor, und doch sind überall Spermatozoen und Spermiogenese zu beobachten. Umgekehrt ist in einer größeren Anzahl von Fällen trotz schwerster Schädigung der Spermiogenese die Kanälchenwandung nur in sehr geringem Maße verändert. Vorgeschrittenere Stadien der Degeneration können nur in einem dieser Fälle vorgefunden werden. Es handelt sich um ein 28 jähriges Individuum, das an den Folgen einer Schußverletzung des Abdomens nach dreitägiger Krankheitsdauer zugrunde gegangen war. An der äußersten Peripherie der Läppchen dieses Hodens fanden sich hie und da vollständig atrophierte Kanälchen. Dagegen zeigen die übrigen Anteile dieses Organs ziemlich normale Verhältnisse. Überall trifft man in den Tubuli, wenn auch relativ spärlich, gut ausgebildete Spermatozoen, stellenweise sogar floridere Spermiogenese. Die feinere Struktur der Gefäßwandungen, die in diesem Falle einer genauen Berücksichtigung unterzogen wurde, bietet nirgends auffallende Verhältnisse dar.

Die Zwischenzellen besitzen in dieser Gruppe von Fällen ein ziemlich unregelmäßiges Verhalten. Der größeren Anzahl von Hoden, die diese Zellen in reichlicherer Menge enthalten, stehen einige Fälle gegenüber, in denen sich in den schmalen Zwischenräumen zwischen den Kanälchen nur wenige Vertreter dieser Zellart nachweisen lassen.

In analoger Weise, wie jene von normalen Individuen dieses Lebensalters stammenden Hoden, ergaben auch diese Fälle mit großer Deutlichkeit ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Alter und Mengen- und Formverhältnissen des Fettes. Je mehr sich das Lebensalter der einzelnen Individuen dem Ende dieser Lebensperiode näherte, desto reichlicher erschien in ihren Hodenkanälchen das Fett, desto zahlreicher und mannigfaltiger zeigten sich die vakuolären Fettelemente. Jüngere Individuen zeigten einen viel geringeren Fettgehalt der Hodenkanälchen trotz der zumeist vorhandenen fettigen Degeneration der Leber, der Nieren und des Herzmuskels. In keinem Falle gelang es, eine das normale Maß überschreitende Fettansammlung in den Kanälchen festzustellen, so daß die geringe Bedeutung akuter Krankheitsprozesse für die Fettverhält-

nisse im Testikel mit ziemlicher Sicherheit gefolgert werden konnte. Am Beginne dieser Lebensperiode befanden sich in den Tubuli die zumeist nur kleiner und einfacher gebauten vakuolären Formen in der Minderheit gegenüber den homogenen kugeligen und polyedrischen Fettkörnchen. Ein in dieser Beziehung abweichendes Verhalten verriet bloß der Hoden jenes bereits erwähnten 28jährigen Individuums, das bei relativ geringem, seinem Alter entsprechendem Fettgehalte fast ausschließlich kleine, vakuoläre Fettkörnchen in seinen Tubuli enthielt.

Die in den meisten Fällen beträchtlichere Funktionsstörung des Testikels ließ es begreiflich erscheinen, daß die dem normalen Hoden zukommende Randstellung des Fettes nur selten in deutlicherer Form hervortrat. Die Fettkörnchen fanden sich in der größeren Mehrzahl der Fälle gleichmäßig verteilt in allen Anteilen der Sertoli'schen Zellen, zum Teil auch gänzlich freiliegend in den zentraleren Partieen der Kanälchenlumina.

Auch in den Zwischenzellen konnte eine Veränderung der Form- und Mengenverhältnisse nicht beobachtet werden. Die Gesamtmenge des im Zwischengewebe vorhandenen Fettes erwies sich immer von der Menge der jeweilig vorhandenen Zwischenzellen abhängig, da die hie und da in protoplasmareicheren Bindegewebszellen oder in den Endothelien der Blutgefäßen manchmal vorhandenen massiven Fettkörnchen gegenüber dem Fette der Zwischenzellen keinen Ausschlag gaben. Ebenso boten auch die Tubuli recti und die Epithelien des Rete testis keine abweichenden Verhältnisse dar. In letzteren traten bei älteren Individuen zahlreichere, jedoch immer nur sehr winzige Fettkörnchen auf, die manchmal eine deutlich vakuoläre Beschaffenheit erkennen ließen.

Hochgradige universelle Adipositas, die in zwei Fällen bestanden hatte, blieb ohne merklichen Einfluß auf die Fettverhältnisse im Hoden. Noch auffallender war das Ergebnis der Untersuchung eines Hodens, der von einem infolge Phosphorvergiftung nach viertägiger Krankheitsdauer zugrunde gegangenen Individuum stammte. In zahlreichen inneren Organen konnte hochgradige fettige Degeneration angetroffen werden, der Fettgehalt der Hoden, deren Funktion übrigens nur wenig gelitten hatte, schien völlig unverändert zu sein.

Reinke'sche Kristalloide waren in drei Fällen nachzuweisen. Lubarsch'sche Kristalle waren fast immer, jedoch jedesmal nur spärlich aufzufinden. Charcot-Leyden'sche Kristalle zeigten ein sehr irreguläres Verhalten. Viermal fehlten sie vollständig, in den übrigen fünf Fällen erschienen sie zweimal in auffallend großer Menge. Irgendwelche Beziehungen zur Erklärung dieses Umstandes konnten nicht ermittelt werden.

Den Einfluß chronischer, zu Kachexie führender Erkrankungen auf die Funktions- und Fettverhältnisse der Testikel von Individuen zwischen dem 25. und 55. Lebensjahre untersuchten wir an dreizehn verschiedenen Fällen (fünfmal Phthisis pulmonum, fünfmal Carcinoma

ventriculi, je einmal Leukämie, Anaemia perniciosa und Pemphigus vegetans als Todesursache). Es waren durchwegs Individuen, die Zeichen vorgeschrittener, zum Teil sogar sehr hochgradiger Kachexie aufwiesen. Lokale Erkrankungen der Testikel waren in keinem dieser Fälle vorhanden. Die makroskopische Betrachtung dieser Organe ergab nur wenig Anhaltspunkte. Bei älteren Individuen fiel die intensiv gelbbraune Färbung und die schlaffe Konsistenz des Parenchyms auf, in einigen Fällen war das Gesamtvolumen des Hodens ganz deutlich reduziert. Oft fehlte die dem normalen Hoden zukommende Spannung der Tunica albuginea vollständig, so daß flache Fältelungen dieser Membran mit Leichtigkeit erzeugt werden konnten.

Das mikroskopische Bild dieser Hoden ließ in allen Fällen auf eine schwere Beeinträchtigung ihrer Funktion schließen. Spermatozoen konnten zwar in der Mehrzahl der Fälle angetroffen werden (achtmal), in einem Falle traf sich sogar floridere Spermiogenese, und doch verliehen die auffallende Reduktion der mobilen Elemente, ihre unregelmäßige, sehr oft gegen das Zentrum der Kanälchen zu verschobene Lagerung, die häufig vorhandene Verdickung der hyalinen Wandzone und das Vorkommen gänzlich atrophischer Kanälchen dieser Gruppe von Hoden gegenüber dem normalen Bilde ein ganz charakteristisches Aussehen. Die zuletzt erwähnten Symptome, verbunden mit dem gleichzeitigen Vorkommen von Spermatozoen, ließen die Wirkung chronischer Krankheiten auf den Testikel in einer ganz bestimmten Form erscheinen. Akute Krankheiten führten nach einer gewissen Dauer ihres Bestehens zu einem völligen Erlöschen der Produktionskraft des Hodens, ohne jedoch ausgedehntere Schädigungen zu setzen; längere Zeit den Allgemeinzustand in schwerer Weise beeinträchtigende Erkrankungen verursachten Veränderungen mit der deutlichen Tendenz zur Gesamtatrophie des Tubulus, beließen aber allen Elementen seines Inhaltes wenigstens einen Teil ihres Regenerationsvermögens.

Die Zwischenzellen zeigten in diesen Hoden ein unregelmäßiges Verhalten. Merkbare Vermehrungen, wie sie von mehreren Autoren als Folge chronisch-kachektischer Zustände angenommen wurden, konnten jedoch in keinem Falle nachgewiesen werden. Auch in einem Falle von lange bestehender perniciöser Anämie, einer Krankheit, bei der von v. Hansemann (23) eine Zunahme der interstitiellen Zellen in einigen Fällen nachgewiesen wurde, erschienen diese Gebilde nicht auffallend zahlreich.

Eine absolute Zunahme des Fettgehaltes der Hodenkanälchen unter dem Einflusse chronischer Erkrankungen während des Mannesalters konnte mit Sicherheit angenommen werden. Besonders deutlich zeigte sich dieselbe in jenen Fällen, wo es zu einer intensiveren Schädigung des Hodens gekommen war, die Tubuli enthielten dann immer Fett, dessen einzelne Elemente zum größeren Teile vakuolären Charakter

trugen, in ansehnlicher Menge. Gegen Ende dieser Lebensperiode überwogen oft große und komplizierter gebaute vakuoläre Formen in derart auffallender Weise, daß das Bild schon vielfach an die Verhältnisse im senilen Hoden erinnerte. Dieses eigentümliche Verhalten des Fettes im Vereine mit den sonstigen strukturellen Eigenschaften dieser Hoden ließen es demnach naheliegend erscheinen, die im Verlaufe des Mannesalters durch kachektische Zustände im Hoden hervorgerufenen Veränderungen als Symptome eines nach Art der senilen Atrophie vor sich gehenden Involutionsprozesses aufzufassen.

Kleinere vakuoläre Elemente konnten neben völlig homogenen Körnchen auch in den Tubuli recti und in den Retekanälchen angetroffen werden. Die Mengenverhältnisse des in diesen Anteilen des Hodens vorkommenden Fettes wiesen jedoch keine Besonderheiten auf. Nach dem 40. Lebensjahre zeigte sich das Fett der Tubuli recti auch in dieser Gruppe von Fällen in größerer Menge.

In den Zwischenzellen waren in jedem Falle zahlreiche, jedoch durchwegs massive Fettkörnchen von vornehmlich kugeligen Formen anzutreffen.

Reinke'sche Kristalloide fanden sich viermal, doch immer nur spärlich. Zwei dieser Hoden besaßen nirgends mehr Erscheinungen von Spermiogenese. Lubarsch'sche und Charcot - Leyden'sche Kristalle waren zumeist nachzuweisen. Vollständiges Fehlen von Kristallbildungen konnte nur zweimal beobachtet werden. Es handelte sich um Individuen, die den höchsten Grad von Kachexie infolge Carcinoma ventriculi darboten. Es verdient jedoch hervorgehoben zu werden, daß in drei anderen Fällen von schwerem Marasmus alle Kristallarten zur Beobachtung gelangten.

Der Testikel im Greisenalter.

Über Veränderungen im menschlichen Testikel während des Greisenalters wurden bereits mehrere Untersuchungen vorgenommen. Arthaud (50) und Griffiths (51) lieferten genaue Beschreibungen der atrophischen Erscheinungen im Hoden während des Seniums, systematische Mitteilungen über die Beschaffenheit des Hodens alter Individuen überhaupt verdanken wir Spangaro (43). Dieser Autor unterscheidet, entsprechend dem verschiedenen Grade, in dem das Altern des Organismus seine Rückwirkung auf die Texturverhältnisse des Testikels zum Ausdruck bringt, zunächst einen normalen senilen Hoden von dem senil atrophischen Hoden. Als normale senile Hoden faßt er jene Organe zusammen, die durch den Alterungsprozeß in ihrem Gesamtvolumen keine, in ihren Texturverhältnissen nur geringfügige Veränderungen erlitten haben. Als solche erwähnt er die Zunahme der Wanddicke der Kanälchen, die Abnahme

ihres Kalibers, die zumeist stattfindende Vermehrung der Zwischenzellen und das stellenweise Vorkommen einzelner gänzlich atrophierter Kanälchen in der Nähe der Septula oder an der Innenfläche der Tunica albuginea. Oft findet er in diesen Organen den mobilen Teil der Zellauskleidung nur aus einer Zellgattung bestehend, woraus er gegenüber dem jugendlichen Hoden, der infolge des in demselben stattfindenden raschen Verlaufes des Evolutionszyklus die verschiedenen Stadien desselben nebeneinander erkennen läßt, die verringerte Funktionskraft dieser senilen Organe erschließt. Getrennt von dieser noch innerhalb der physiologischen Grenzen vor sich gehenden Alteration des Testikels durch das Alter, bezeichnet er die höheren Grade dieser Beeinflussung als senile Atrophie, die er bereits in das Gebiet des Pathologischen verweist.

Drei verschiedene Phasen dieses zur gänzlichen Atrophie sämtlicher Tubuli führenden Prozesses werden unterschieden. Als charakteristisches Merkmal der Atrophie I. Grades erwähnt er das beginnende Verschwinden der nächst dem Lumen gelegenen Zellen (Zellen des mobilen Teiles — Spermatocyten, Spermatiden, Spermatozoen). Dieselben verlassen vorerst ihren normalen Sitz und liegen ungeordnet im zentralen Teil des Tubulus, so daß ein eigentliches Lumen in den Kanälchen am Beginne dieses Stadiums nicht zu beobachten ist. Im Verlaufe der Weiterentwicklung der Atrophie schwinden diese Zellen gänzlich, wodurch es abermals zur Bildung eines Lumens im Tubulus kommt. Dieses Stadium der senilen Degeneration, das außerdem durch eine auffallende Zunahme der Wanddicke verbunden mit fortschreitender Kaliberreduktion der Kanälchen gekennzeichnet ist, bezeichnet Spangaro als Atrophie II. Grades. Die jetzt ausschließlich als Wandbekleidung der Kanälchen erscheinenden Spermatogonien und Sertoli'schen Zellen verlieren sich endlich gleichfalls vollständig, die beträchtlich verdickten Wandungen der Kanälchen kollabieren derart, daß das Lumen derselben nur mehr in Form einer schmalen Spalte angedeutet ist. Als einen diesem Stadium der Atrophie — der Atrophie III. Grades — eigentümlichen Vorgang erwähnt dieser Autor das Eindringen zelliger Elemente aus dem interstitiellen Gewebe (Zwischenzellen, Mastzellen) in die Reste der zugrunde gegangenen Tubuli. Zwischenzellen und Mastzellen findet er überhaupt in allen Formen des senilen Hodens in bedeutend größerer Menge als in jüngeren Lebensaltern. Erstere zeigen sich entweder in größeren Haufen, die in einigen Fällen eine solche Größe erreichten, daß sie schon mit unbewaffnetem Auge im Präparate sichtbar wurden, oder sie treten gleichmäßig verteilt im Zwischengewebe auf, so daß die Samenkanälchen überall von Zwischenzellen umgeben sind. Am auffallendsten solle sich diese Vermehrung dieser Zellen an der Innenseite der Albuginea, des Highmor'schen Körpers und nächst den Septula zeigen, jenen Stellen, wo im normalen senilen Hoden auch die Atrophie der Samenkanälchen am meisten ausgebildet ist.

Diese Mitteilungen SPANGARO's besagen, daß im Senium die Involution des Hodenkanälchens in derselben Art abläuft, wie die Rückbildung des Hodenkanälchens in den übrigen Altersstufen. Seinem Wesen nach verrät dieser Prozeß in retrograder Weise dieselbe Stufenfolge, die die epithelialen Elemente der Kanälchen bei ihrer Entwicklung zu durchschreiten haben.

Die Fälle, die uns Gelegenheit boten, die Veränderungen des Testikels während des Seniums zu untersuchen, betrafen vierzehn, jenseits des 45. Lebensjahres verstorbene Individuen. Fünfmal bestanden schwere kachektische Zustände, die nach längeren Krankheiten (Tuberculos. pulmonum, Carcinoma ventriculi zweimal, Anaemia perniciosa, Carcinoma prostatae) zur Entwicklung gelangt waren. Fünf andere Individuen starben nach kurzen, mit erheblichen Temperatursteigerungen verbundenen Erkrankungen (Pyämie, Sepsis, Cystopyelitis infolge Hypertrophia prostatae dreimal). Neben der in diesen Fällen in vielen Organen ausnahmslos nachweisbaren fettigen Degeneration fanden sich hier wesentlich bloß die dem jeweiligen Alter entsprechenden marantischen Veränderungen. Von den vier übrigen Individuen war eines ganz plötzlich im Alter von 87 Jahren infolge einer Haemorrhagia cerebri zugrunde gegangen, in drei Fällen konnte die Autopsie als Todesursache bloß schwere Arteriosklerose, verbunden mit Atrophie innerer Organe, feststellen.

Die Untersuchung der Testikel ergab in allen Fällen eine mehr oder minder beträchtliche Beeinflussung ihrer Struktur durch den Altersprozeß. Besonders auffallend traten diese Veränderungen bei Individuen hervor, die auch sonst durch den Zustand ihres Gefäßapparates und ihrer parenchymatösen Organe vorgeschrittenes Senium verrieten. Eine direkte Beziehung der funktionellen Verhältnisse des Hodens zum Lebensalter konnte nicht ermittelt werden. Selbst im höchsten Lebensalter, bei einem 87 jährigen und einem 91 jährigen Individuum, fanden sich in den Kanälchen Spermatozoen, an einigen Stellen selbst intensivere Spermiogenese. Das mikroskopische Bild der untersuchten Hoden entsprach zumeist den Charakteren, die SPANGARO dem normalen senilen Hoden zuerkennt, — mehr oder weniger starke Verdickung der Kanälchenwandung, Abnahme der mobilen Zellen des Kanälcheninhaltes, Erhaltenbleiben der Spermatozoen und Vorkommen gänzlich atrophischer Kanälchen, insbesondere an der Peripherie der Septula.

Das numerische Verhalten der vollständig atrophierten Tubuli erschien ziemlich variabel. Wohl waren sie meistens nur in sehr geringer Anzahl aufzufinden, manchmal fanden sich solche Tubuli jedoch auch in größeren Gruppen, so daß dieselben oft schon als inselförmige Gebilde im Präparate makroskopisch zu erkennen waren. In zwei Fällen war die Zahl solcher degenerierter Tubuli eine sehr beträchtliche. Einmal handelte es sich um ein 91 jähriges Individuum, das an senilem

Marasmus zugrunde gegangen war, der andere Fall betraf einen 65 jährigen Mann, bei dem sich infolge Carcinoma ventriculi höchstgradige Kachexie vorfand. Im ersteren Fall enthielten die noch erhaltenen Kanälchen neben den SERTOLI'schen Zellen gewöhnlich nur wenig mobile Elemente, doch waren alle Arten derselben vertreten; an einigen Stellen lagen sogar größere Ansammlungen von Spermatozoen; der letztere Hoden zeigte sich auch in jenen Kanälchen, die noch zelligen Inhalt aufwiesen, in höherem Grade geschädigt. Es fanden sich daselbst bloß kleine, oblonge, strukturarme Kerne, die Kerne der noch vorhandenen SERTOLI'schen Zellen und dazwischen hier und da auch Ursamenzellen. Die Kanälchenwandung, die sich übrigens nur bei einem 59 jährigen und einem 62 jährigen Individuum vollständig intakt erwies, war in beiden obengenannten Fällen durchweg ziemlich hochgradig verändert.

Es gelang uns also auch Hoden zur Untersuchung zu erhalten, in denen der Alterungsprozeß in intensiverer Weise seine Rückwirkungen zum Ausdrucke gebracht hatte. Eine auffallende graduelle Verschiedenheit der atrophischen Veränderungen tritt beim Überblicken der einzelnen Fälle zutage, und doch erscheint es unmöglich, eine Beurteilung unserer Fälle von vorgeschrittener Atrophie des senilen Testikels in derselben schematischen Art vorzunehmen, wie es von SPANGARO bezüglich seiner Fälle unternommen wurde. Das Fehlen konstanter Beziehungen des numerischen Verhaltens der total atrophischen Kanälchen zu den strukturellen Eigenschaften der noch mit zelligem Inhalte ausgestatteten Kanälchen und die ungleichen Texturverhältnisse dieser Kanälchen untereinander verhinderten in jedem Falle eine Unterordnung unter einem der drei Grade seniler Atrophie im Sinne SPANGARO's. Viel tunlicher erschien es, von den mit geringergradigen Atrophieerscheinungen behafteten senilen Testikeln, die wegen ihres häufigen Vorkommens mit SPANGARO als physiologisch senile Hoden bezeichnet werden konnten, einfach höhere Grade seniler Atrophie zu unterscheiden, die nur durch das Vorkommen zahlreicherer atrophischer Kanälchen gekennzeichnet waren; die Variabilität der Bilder der noch nicht gänzlich degenerierten Kanälchen, die in jedem einzelnen Falle mit gleicher Deutlichkeit hervortrat, gestattete es nicht, das Verhalten dieser Kanälchen zur Charakterisierung der vorgeschrittenen senilen Atrophie des Testikels heranzuziehen.

Bei einem im Alter von 65 Jahren infolge Carcinoma ventriculi zugrundegegangenen, schwer kachektischen Individuum fanden sich die Testikel im Zustande hochgradig entwickelter seniler Atrophie. Schon makroskopisch fielen die Kleinheit der Organe und die durch zahlreich vorhandenen Herde gänzlich atrophischer Kanälchen bedingte fleckige Zeichnung ihrer Querschnittsfläche auf. Wir verfügen jedoch nur über diesen Fall, der eine Abhängigkeit der Ausbildung der Atrophie des Testikels von somatischen Verhältnissen wahrscheinlich macht. Im

höheren Lebensalter konnte über derlei Beziehungen ein sicheres Urteil nicht gefällt werden, da öfters auch bei sonst normalen Individuen, die plötzlich oder nach akuten Krankheiten verstorben waren, höhere Grade von Atrophie vorgefunden werden konnten. Sicherer ergab sich eine Beeinflussung der Texturverhältnisse der Hoden durch langandauernde, schwere Krankheiten im Sinne einer verfrühten Seneszenz; die Hoden solcher Individuen zwischen dem 40. und dem 55. Lebensjahre zeigten, wie bereits erwähnt wurde, ziemlich häufig, wenn auch nur in geringerem Maße ausgebildete Atrophieerscheinungen. Dieses Verhalten und insbesondere auch der auffallende Reichtum dieser Hoden an Fett und das Vorkommen großer vakuolärer Fettelemente brachten die Ähnlichkeit solcher Hoden mit senilen Testikeln sehr deutlich zum Ausdrucke.

Wesentlich verschieden von den diesbezüglichen Mitteilungen SPANGARO's gestalten sich die Resultate unserer Untersuchungen über das Verhalten der Zwischenzellen im Hoden alter Leute. In dem von SPANGARO aufgestellten Typus des normalen senilen Testikels konnte dieser Autor zumeist eine Vermehrung der interstitiellen Zellen antreffen. In gleicher Weise traf sich ein analoges Verhalten in allen Formen des senilatrophischen Hodens. Selbst bei vollständiger Atrophie des Hodens, die von uns zwar nicht beobachtet werden konnte, aber als Ausgang des atrophischen Prozesses als möglich bezeichnet werden muß, konnte SPANGARO die Zwischenzellen zwischen den atrophierten Kanälchen in größerer Menge, meistens enge beisammenliegend, vorfinden.

In allen von uns untersuchten senilen Testikeln stellte sich gleichfalls eine innige Abhängigkeit des numerischen Verhaltens der Zwischenzellen von dem Zustande der Hodenkanälchen heraus. Doch äußerte sich dieselbe in einem den Angaben SPANGARO's gerade entgegengesetzten Sinne, soweit es sich um höhere Grade der Degeneration handelte. Im normalen senilen Hoden fanden sich die Zwischenzellen in ziemlich großer Zahl, so daß eine Vermehrung dieser Elemente sehr wahrscheinlich schien. Doch betraf dieses Verhalten nur jene Partieen des Organes, die nur wenig veränderte, bis zu einem gewissen Grade noch funktionsfähige Hodenkanälchen umfaßten. In den Gebieten mit vollständig atrophischen Tubuli fehlten dagegen die Zwischenzellen gänzlich. An solchen Stellen wies das sehr kernarme Zwischengewebe neben spärlichen Bindegewebskörperchen nur noch hie und da granulierte, basophile Elemente auf, die wohl als EHRLICH'sche Mastzellen aufgefaßt werden konnten. Fanden sich nur wenige atrophische Kanälchen, wie es immer nur an der Peripherie der einzelnen Läppchen der Fall war, so konnten noch Zwischenzellen in den Interstitien beobachtet werden (Taf. XVIII Fig. 9). Dieselben erschienen jedoch in viel geringerer Anzahl als in den übrigen Anteilen dieser Hoden. In jenen beiden von uns untersuchten Fällen, in denen das histologische Bild ein beginnendes oder bereits eingetretenes Stillestehen der Funktion aller Samenkanälchen

verriet, mußte das hier zur Beobachtung gelangte völlige Fehlen, beziehungsweise höchst spärliche Vorkommen der interstitiellen Zellen als natürliche Konsequenz des beschriebenen Verhaltens dieser Zellen erscheinen.

Der bereits des öfteren hervorgehobene große Fettreichtum der senilen Hoden bildet eines der hervorstechendsten Merkmale dieser Organe. Dazu kommen die Größe und die komplizierten, mannigfaltigen Bauverhältnisse der einzelnen, fast ausschließlich vakuolär geformten Fettelemente, die den senilen Hodenkanälchen, soweit sie noch nicht gänzlich dem Untergange verfallen sind, im Osmiumpräparate ein überaus auffallendes Ansehen verschaffen (Taf. XVIII Fig. 7, Fig. 8). Dieses Verhalten zeigt sich in allen Hoden alter Individuen ganz unabhängig von somatischen Zuständen, denen im früheren Lebensalter ein gewisser Einfluß auf Form- und Mengenverhältnisse des Hodenfettes nicht abgesprochen werden konnte. Eine genaue Bestimmung der Lage der Fettkörnchen erscheint jedoch angesichts ihrer enormen Menge mit großen Schwierigkeiten verbunden. Dünne Schnitte (2—3 μ) durch senile Hoden, die ganz frisch zur Fixation gelangt waren, gestatteten mit ziemlicher Sicherheit die Annahme, daß ein großer Teil der Fettkörnchen außerhalb der Zellkörper des Epithelbelages der Kanälchen liege. Die mobilen Elemente desselben waren so wie in früheren Lebensperioden frei von fettigen Einlagerungen, gänzlich erfüllt damit zeigten sich die Protoplasmakörper der SERTOLI'schen Zellen. Diese Lokalisationsverhältnisse brachten es mit sich, daß in jenen Fällen, die infolge der Häufigkeit der mobilen Gebilde nur geringe Unterschiede gegenüber dem Bilde des normalen, funktionierenden Testikels aufwiesen, wenigstens andeutungsweise noch die Anordnung des Fettes in Form einer Randzone ausgesprochen war. Ihre Undeutlichkeit war durch die zahlreich vorhandenen, extrazellulär gelegenen Fettelemente, die sich hauptsächlich in den zentraleren konstanten Partieen der Tubuli vorfanden, bedingt. Eigenschaften zeigte das Kanälchenfett während der einzelnen Stadien der Atrophie (Taf. XVIII Fig. 9). Am Beginne derselben, wenn das bereits deutlich verschmälerte Lumen gänzlich mit zelligem Inhalte erfüllt war, konnte das Fett gleichmäßig verteilt über zentrale und periphere Anteile vorgefunden werden. Im weiteren Verlaufe der Atrophie kam es mit dem successiven Verschwinden des Kanälcheninhaltes zu einer raschen Abnahme des Fettgehaltes, so daß bald nur mehr einzelne, unter Umständen aber oft beträchtlich große vakuoläre Körner anzutreffen waren. Gänzlich atrophierte Tubuli enthielten weder zellige Gebilde noch Fettkörnchen, so daß auch im sonst ungefärbten Osmiumpräparate jene Stellen der Präparate, die solche Tubuli in größerer Zahl umfaßten, sehr markant hervortreten mußten.

Die Zwischenzellen enthalten auch im Greisenalter in auffallendem Gegensatze zu dem beschriebenen Verhalten der Kanälchen durchwegs

massive, gleichmäßig osmierbare Fettröpfchen von verschiedener Größe. In allen Fällen konnten sie ziemlich zahlreich vorgefunden werden, eine eintretende Reduktion der Zwischenzellen bewirkte offenbar keine Veränderungen im Fettgehalte dieser Zellen.

Die Tubuli recti zeigten sich in allen untersuchten senilen Testikeln sehr fettreich. Ihre niedrigen, kubischen Epithelien waren jedesmal erfüllt von kleineren und größeren, zumeist vakuolär gebauten Fettkörnchen (Taf. XVIII Fig. 10). Auch in den platten Zellen, die das Konvolut der Gänge des Rete testis auskleiden, fand sich das Fett reichlicher als sonst (Taf. XVIII Fig. 11). Die einzelnen Fettelemente dieser Zellen waren zwar noch immer sehr klein, ihr vakuolärer Charakter trat jedoch stellenweise mit Deutlichkeit zutage.

Reinke'sche Kristalloide konnten in unseren senilen Testikeln relativ ebenso häufig, wie in den vorhergehenden Altersperioden angetroffen werden. In 14 Fällen fanden sie sich siebenmal. Auch hier bildeten ihre Fundstätten meistens Testikel, die bald post mortem zur Fixation kamen. Auch bei Individuen aus dem höchsten Lebensalter konnten sie nachgewiesen werden, doch fehlte in jedem Falle mit positiven Befunden eine besonders schwere Beeinträchtigung der Texturverhältnisse des Hodens.

Charcot-Leyden'sche und Lubarsch'sche Kristalle waren in fast allen senilen Hoden anzutreffen. Ihrem Vorkommen setzte auch die Atrophie der Tubuli erst spät eine Grenze. Solange Sertoli'sche Zellen und Ursamenzellen vorhanden waren, blieben diese Gebilde erhalten. Erst das völlige Verschwinden zelliger Elemente im Endstadium der senilen Atrophie schien das Vorkommen der Kristallbildungen im Kanälchen unmöglich zu machen. Betreffs der Charcot-Leyden'schen Kristalle bleibt jedoch hervorzuheben, daß die Sertoli'sche Stützzelle für dieselben nicht als ausschließliches Substrat betrachtet werden konnte, da es einmal auch gelang, in den Epithelien der Tubuli recti solche Kristalle in beträchtlicher Menge nachzuweisen.

Zur Vervollständigung unserer Untersuchungen über das Fett im Hoden unternahmen wir es auch, angeregt durch eine Mitteilung Kaiserlings (52), die optischen Verhältnisse der im menschlichen Testikel vorkommenden Fettelemente zu prüfen. Der weitaus größte Teil derselben erwies sich isotrop, ein kleiner Teil verriet im ausgebildeten Hoden anisotrope Eigenschaften. Im höheren Lebensalter erschienen die doppeltbrechenden Fettkörnchen etwas zahlreicher und in größeren Formen. Bei Verstellung der Nikols behufs totaler Aufhellung des Gesichtsfeldes konnte erkannt werden, daß es sich immer um gänzlich homogene Fettkörnchen handle, die auch im nichtpolarisierten Lichte bei einer gewissen Größe durch ihren eigentümlichen, wachsartigen Glanz von den übrigen

Fettropfen deutlich zu unterscheiden waren und anscheinend nur im Zwischengewebe vorzukommen schienen. KAISERLING bezeichnete diese Gebilde als Myelinkörnchen und konnte sie regelmäßig in der Nebenniere, in der in Involution begriffenen Thymus, im Corpus luteum und in einer Reihe anderer Organe bei pathologischen Veränderungen derselben auffinden.

Schluß.

Nach den Ergebnissen unserer die Fettverhältnisse des menschlichen Testikels betreffenden Untersuchungen findet in diesem Organe, gleichsinnig fortschreitend mit dem zunehmenden Lebensalter eine konstante Vermehrung des Fettes statt. Ein analoges Verhalten, das vielleicht darin seine Grundlage findet, daß den Organen normalerweise von außen zugeführtes oder im Innern derselben gebildetes Fett im höheren Lebensalter infolge der gesunkenen Funktions- und Stoffwechselungen angehäuft wird, scheint vielleicht eine allen drüsigen Organen gemeinsame Eigenschaft zu sein. Nach einer jüngst veröffentlichten eingehenden Arbeit TRAINA's (53) über die Resultate diesbezüglicher eigener und von anderen Autoren angestellter Untersuchungen kann das Fett der Drüsenzellen als ein konstanter mit dem Alter an Menge zunehmender Bestandteil derselben betrachtet werden, der sich nicht nur von den Funktionsverhältnissen, sondern auch von eingreifenderen Veränderungen im Ernährungszustande, wie sie marantische oder Inanitionsprozesse nach sich ziehen, gleich unabhängig erweist. Die analogen Verhältnisse, die wir im Wesen auch für den menschlichen Testikel erschließen konnten, ließen jedenfalls irgendeine trophische Aktion des Hodenfettes in dem von vielen Autoren angenommenen Sinne von vornherein gänzlich ausgeschlossen erscheinen. Neben der bereits erwähnten Regelmäßigkeit, mit der wir im menschlichen Hoden das Fett mit einem dem Alter entsprechenden quantitativen Verhalten nachweisen konnten, waren es insbesonders auch die fehlenden Beziehungen desselben zu den verschiedenen Stadien der Spermiogenese, die eine solche Funktion sehr unwahrscheinlich machten. Auch für die den Zwischenzellen supponierte Rolle als Produktionsstätten des in den Tubuli vorkommenden Fettes konnten keine Anhaltspunkte gewonnen werden. Die Untersuchung ihrer Fettverhältnisse ergab keinerlei Aufschluß über etwaige Beziehungen dieser Zellen zu den biologischen Vorgängen in den Tubuli.

Daß sich in den Kanälchen die SERTOLI'schen Zellen als vornehmliche Träger des daselbst vorkommenden Fettes erwiesen, durfte bei der ganz beträchtlichen Labilität der übrigen in den Kanälchen vorhandenen Zellarten nicht auffallen. Die topischen Eigenschaften des Fettes der SERTOLI'schen Stützelemente zeigten sich wohl nicht immer von derselben

Beschaffenheit, doch waren es nie die einzelnen Stadien der Spermiogenese, die Veränderungen bedingten, sondern jedesmal intensivere Schädigungen der spermiogenetischen Energie, die sich im Schwinden der mobilen Zellen des Kanälchenepithels äußerten. Dadurch wurden Änderungen der morphologischen Verhältnisse der Stützzellen hervorgerufen und jene typische Randstellung des in denselben vorkommenden Fettes, die anscheinend allein in der Einlagerung zahlreicher fettfreier Spermatocyten und Spermatiden und in der dadurch bedingten Formbeschaffenheit der SERTOLI'schen Zellen ihre Grundlage fand, wurde zum Schwinden gebracht.

Auch in den Ausführungsgängen konnte im höheren Lebensalter ein Anwachsen des Fettgehaltes konstatiert werden. In den Tubuli recti war die Vermehrung des Fettes sogar eine ziemlich beträchtliche.

Bemerkenswert sind die Unterschiede, die sich zwischen dem Fette der Kanälchen und dem der Zwischenzellen in morphologischer Richtung ergaben. Niemals gelang es im interstitiellen Gewebe jene vielgestaltigen, vakuolären Fettkörnchen anzutreffen, die insbesondere im höheren Lebensalter einen für die Kanälchen so auffallenden Befund darstellen. Im Nativpräparate konnten wir uns mit Sicherheit von der vitalen Dignität dieser Gebilde überzeugen, ein Umstand, der mit besonderem Nachdrucke hervorgehoben zu werden verdient, da die Möglichkeit einer partiellen Lösung osmierten Fettes durch die in Verwendung gekommenen fettextrahierenden Flüssigkeiten naheliegen mußte. Diese Tatsache ist auch gegenüber STARKE (47) zu betonen, der bereits vor Jahren über ringförmige Fettkörnchen in verschiedenen Organen berichtete und die Genese dieser Formen einzig von der Konzentration des nach der Osmierung zur sekundären Reduktion der Osmiumsäure angewendeten Alkohols abhängig machte. Dieser Autor erblickte in der Ringkornbildung, wie bereits an anderer Stelle erwähnt wurde, die Folge eines sekundären Prozesses, darin bestehend, daß die Osmiumsäure zwar bindenden, aber nicht reduzierenden Fettkörner oft zum Teile in absolutem Alkohole löslich sind, so daß die sehr allmählich vor sich gehende Alkohol-Osmiumreduktion nur am noch ungelösten Reste Zeit für ihre Entwicklung fände. So entstünden nach STARKE die Ringkornbilder.

Die Ergebnisse der Untersuchung von Nativpräparaten und das ausschließliche Vorkommen der vakuolären Formen in den Tubuli deuten wohl auf ganz eigenartige Bauverhältnisse des Hodenkanälchenfettes hin, die in gleicher Weise, wie dies für Pankreas, Epithelkörperchen, Nebenniere und Hypophyse bereits nachgewiesen wurde, auch bezüglich der Kanälchen des menschlichen Hodens als eine charakteristische Eigenschaft derselben angesehen werden können. Hinsichtlich der strukturellen Verhältnisse dieser Formen mußte in An-

betracht der Resultate unserer Färbeversuche eine in komplizierter Weise zustandekommende Vereinigung osmiumbindender Fette mit vielleicht fettartigen Substanzen vermutet werden, die sich durch Osmiumsäure nicht verändern, und Alkohol gegenüber sich sehr empfindlich verhalten. Differentes Lichtbrechungsvermögen beider Substanzen würde die Möglichkeit, schon im Nativpräparate die feineren Strukturverhältnisse dieser Körnchen zu erkennen, bedingen.

Zusammenfassung.

I. In allen untersuchten 95 Testikeln konnte Fett in unzweifelhafter Form nachgewiesen werden. In jeder Lebensperiode fanden sich Fälle, die eine unmittelbare Beeinflussung des Untersuchungsergebnisses durch Vorgänge pathologischer Natur ausgeschlossen erscheinen ließen; die Anwesenheit einer gewissen Menge von Fett im Testikel kann demnach als physiologisches Vorkommnis betrachtet werden.

II. Das im Hoden vorkommende Fett erfährt erst nach einer der Einwirkung der Osmiumsäure folgenden Behandlung mit absolutem Alkohol eine definitive Schwärzung. Dieses so geschwärzte Fett zeichnet sich durch seine hohe Resistenz gegenüber Reagentien aus, denen gegenüber osmiertes Fett in vielen anderen Organen bekanntermaßen nur wenig Widerstandskraft aufweist.

III. Immer konnte Fett in den Tubuli contorti und in den Zwischenzellen angetroffen werden, in den Tubuli recti erscheint es erst beim ausgetragenen, neugeborenen Kinde, in den Epithelien des Rete testis erst vom vierten Lebensmonate ab.

IV. Während des fötalen Lebens ist die Menge des in den Kanälchen vorkommenden Fettes eine sehr geringe, zur Zeit der Geburt erfährt dieselbe eine deutlich wahrnehmbare Steigerung, während des Kindesalters ist die Menge dieses Fettes wieder eine sehr spärliche. Gegen Ende dieser Lebensperiode, noch vor Eintritt der Pubertät, tritt in den Tubuli contorti eine leichte Vermehrung des Fettes auf. Auffallend wird dieselbe zur Zeit der vollendeten Reife des Organs nach eingetretener Pubertät; von da ab kann, gleichsinnig fortschreitend mit dem Lebensalter, eine successive Vermehrung des Kanälchenfettes konstatiert werden. In beträchtlicherer Menge tritt dasselbe jedoch erst um das 40. Lebensjahr auf. Hochgradig fetthaltig erweisen sich die Hodenkanälchen während des Seniums.

V. Die im Zwischengewebe vorkommenden Fettelemente sind zum größten Teile an das Protoplasma der interstitiellen Hodenzellen gebunden. Dieselben zeigen sich vom Beginne der Pubertät bis in das höchste Senium in ziemlich hohem Grade fetthaltig, weisen jedoch in

ihrem numerischen Verhalten zahlreiche Schwankungen auf. In größerer Menge sind sie durchwegs zwischen jenen Kanälchen seniler Hoden anzutreffen, die keine oder nur im geringen Maße ausgebildete Degenerationserscheinungen verraten. Je mehr dieselben an Ausdehnung gewinnen, um so mehr nehmen die zwischen diesen Kanälchen vorhandenen Zwischenzellen an Zahl ab, so daß schließlich in gänzlich atrophischen Bezirken seniler Hoden Zwischenzellen überhaupt nicht mehr vorgefunden werden können. Die Gesamtmenge des interstitiellen Fettes ist mithin abhängig von der Zahl der Zwischenzellen, jedoch nur soweit, als ausgereifte Organe in Betracht gezogen werden. Bis zur Mitte des Fötallebens ist die relative Menge der Zwischenzellen eine sehr beträchtliche, die Menge des Fettes im Zwischengewebe jedoch während dieser Lebensperiode ebenso, wie im folgenden Kindesalter, eine sehr geringe. Eine Ausnahme bildet auch hier der Hoden des ausgetragenen Neugeborenen, der auch im Zwischengewebe eine deutliche Steigerung seines Fettgehaltes erkennen läßt.

VI. In den Tubuli recti und im Rete testis läßt sich im höheren Lebensalter gleichfalls eine Zunahme des Fettes feststellen.

VII. Bis zur Pubertät bestehen die einzelnen Elemente des Kanälchenfettes durchwegs aus kleinsten, gleichmäßig osmierbaren Gebilden von polyedrischer oder kugeliger Form. Zur Zeit der beendigten Reifung des Hodens treten neben diesen massiven Körnchen auch vereinzelte vakuoläre Formen auf. Im gleichen Verhältnisse zu der im höheren Lebensalter eintretenden Zunahme der Gesamtmenge des Kanälchenfettes werden diese vakuolären Fettkörnchen zahlreicher, größer und mannigfaltiger. Im senilen Hodenkanälchen sind sie in auffallendster Form fast ausschließlich anzutreffen.

VIII. Im Gegensatze hierzu besteht das Zwischenzellenfett in allen Altersstufen durchwegs aus massiven, gleichmäßig osmierbaren Fettkörnchen von vornehmlich kugeligen Formen.

IX. Auch in den geraden Hodenkanälchen und in den Kanälchen des Rete testis findet bei älteren Individuen eine Einlagerung vakuolärer Fettkörperchen statt.

X. In den funktionierenden Hodenkanälchen aller Altersstufen findet sich das Fett vornehmlich in den basalen Teilen der Sertoli'schen Zellen, wodurch es zur Bildung einer Fettrandzone kommt, deren Form durch einzelne in den Spermatiden vorkommende oder frei in den zentralen Partieen der Kanälchenlumina liegende Fettkörnchen nicht beeinträchtigt wird. Diese Randstellung des Fettes erweist sich unabhängig von den verschiedenen Stadien der Spermiogenese.

XI. Kommt es zu Schädigungen der spermiogenetischen Funktion des Testikels, die sich in ihrem geringeren Grade in der Weise manifestieren, daß die mobilen Elemente des Kanälchenepitheles von den Spermatozoen angefangen bis zu den Spermatocyten der Reihe nach

spärlicher werden oder vollständig schwinden, so wird diese Randstellung des Fettes in geringerem oder höherem Maße gestört oder vollständig aufgehoben.

XII. Akute Krankheiten haben, auch wenn sie Veränderungen im Fettgehalte anderer Organe zur Folge haben, keinen erkennbaren Einfluß auf die Menge des Hodenfettes. Für die Lagerverhältnisse derselben sind sie insofern von Bedeutung, als sie ausnahmslos nach mehrtägiger Dauer Störungen der Spermiogenese bedingen und dadurch die typische Randstellung des Fettes in den Kanälchen undeutlich machen oder gänzlich vernichten.

XIII. Langandauernde, zu kachektischen Zuständen führende Krankheitsprozesse bedingen manchmal vollständige Inaktivität des Testikels, zum Teile erhält sich jedoch die Spermiogenese bis ans Lebensende. Intensivere Schädigungen der Tubuli charakterisieren sich auch hier durch das bereits erwähnte successive Schwinden der mobilen Elemente. Bei jüngeren Individuen ist eine geringgradige Vermehrung des Kanälchenfettes als Folge solcher Erkrankungen wahrscheinlich; mit Sicherheit kann dieselbe jedoch nicht festgestellt werden, da die in solchen Fällen stattfindende, zumeist ziemlich beträchtliche Reduktion des Kanälchenkalibers eine richtige Beurteilung der relativen Verhältnisse unmöglich gestaltet. Bei älteren Individuen vor dem 55. Lebensjahre ist eine Zunahme des Fettgehaltes mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen. Ihre Erklärung findet dieselbe in dem Umstande, daß sich solche Hoden immer mehr dem Typus des senilen Hodens nähern, wie ihre übrigen Texturveränderungen beweisen. Zu erwähnen wären diesbezüglich das häufigere Vorkommen atrophischer Kanälchen, die Degenerationserscheinungen in der Wandung der Tubuli contorti und die auffallende Vergrößerung und Vermehrung der vakuolären Fettformen.

XIV. Senile Hoden, die durchwegs einen erheblichen Fettgehalt in ihren noch zelligen Inhalt besitzenden Kanälchen aufweisen, zeigen bei Individuen, die nach langandauernden Krankheiten zugrunde gingen, manchmal ausgedehnte und vorgeschrittene Atrophieerscheinungen. In geringerem Grade ausgebildet, können jedoch diese Symptome, wie das Vorkommen vereinzelter vollständig atrophischer Kanälchen, leichte Verdickung und Fältelung der hyalinen Innenschicht der Kanälchenwandung, im senilen Hoden als physiologisches Vorkommnis betrachtet werden.

XV. Auch bei jungen Individuen (zwischen dem 20. und 30. Lebensjahre) können vereinzelte atrophische Kanälchen unter Umständen vorgefunden werden. Kommt das jugendliche Hodenkanälchen zur Atrophie, so erfolgt anfangs nicht nur eine scheinbare Fettvermehrung, bedingt durch die Abnahme des Kanälchendurchmessers, sondern wahrscheinlich auch ein absolutes Anwachsen des Fettgehaltes. Im weiteren Verlaufe der Degeneration zeigt sich jedoch, einhergehend mit dem Schwinden der zelligen Bestandteile, eine rasche Abnahme des Fettes. Am Ende

der Degeneration findet sich so, wie im vollständig atrophischen senilen Hodenkanälchen, nur vereinzelt oder überhaupt kein Fett. In allen Stadien der Atrophie behält das Fett des jugendlichen Tubulus im Gegensatze zu den fast ausschließlich vakuoläre Fettkörnchen enthaltenden atrophierenden senilen Hodenkanälchen einen massiven Charakter.

XVI. Korrelative Beziehungen zwischen dem Fettgehalte der Zwischenzellen und dem der Kanälchen können in keiner Altersstufe nachgewiesen werden.

XVII. Ebensowenig sind Beziehungen der im Hoden auftretenden Kristallbildungen zu dem Verhalten des Fettes festzustellen.

XVIII. Als zuerst auftretende Kristalle sind die LUBARSCH'schen Spermatogonienkristalle zu betrachten. Dieselben finden sich bereits am Ende des 1. Lebensmonates und können von diesem Zeitpunkte ab bis in das höchste Senium nahezu regelmäßig nachgewiesen werden. REINKE'sche Kristalloide und CHARCOT-LEYDEN'sche Kristalle zeigen sich erst in der Pubertät und finden sich später, unabhängig vom Alter, in einer großen Anzahl von Fällen.

XIX. Eine Beeinflussung durch postmortale Verhältnisse scheint bei diesen Bildungen bloß hinsichtlich der REINKE'schen Kristalloide möglich zu sein; dieselben sind vornehmlich nur in jenen Organen anzutreffen, die bald post mortem fixiert werden.

XX. Betreffs der Abhängigkeit des Vorkommens der Kristalle von funktionellen Verhältnissen des Hodens ergaben sich nur wenig Anhaltspunkte. REINKE'sche Kristalloide fanden sich nie in Organen, in denen üppige Spermiogenese gefunden wurde, ebenso fehlten sie in jenen Hoden, deren Funktionsfähigkeit in intensiver Weise Einbuße erlitten hatte. Die beiden anderen Kristallarten konnten auch in den degenerierenden Kanälchen, CHARCOT-LEYDEN'sche Kristalle überdies auch in den Epithelien der Tubuli recti nachgewiesen werden.

Es sei mir zum Schlusse gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Hofrat Prof. WEICHSELBAUM, für die Anregung zur Durchführung dieser Arbeit und für die gütige Durchsicht derselben, sowie Herrn Dozenten Dr. STOERK für das jederzeit bekundete, unterstützende Entgegenkommen meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1) v. Leydig, Zur Anatomie der männlichen Geschlechtsorgane und Analdrüsen der Säugetiere, Zeitschr. für wiss. Zoologie Bd. 2 1850.
2) Kölliker, Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen Bd. 2, Leipzig 1854.
3) v. Leydig, Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Tiere, Frankfurt a. M. 1857.
4) Henle, Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen 2. Aufl. Bd. 2, Braunschweig 1866.
5) v. Mihalkovics, 1. Beiträge zur Anatomie und Histologie des Hodens, Arb. a. d. phys. Anstalt zu Leipzig, herausgegeben von Ludwig, Leipzig 1874. 2. Beiträge zur Anatomie und Histologie des Hodens, Ber. d. math.-phys. Klasse d. kgl. sächs. Gesellschaft der Wissenschaften 1873.
6) v. Ebner, Untersuchungen über den Bau der Samenkanälchen und die Entwicklung der Spermatozoiden bei den Säugetieren und beim Menschen, Untersuch. a. d. Institute für Physiol. und Histol. in Graz, herausgegeb. von A. Rollett, Heft II, Leipzig 1871.
7) Waldeyer, Über Bindegewebszellen, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 11.
8) Boll, Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung der Gewebe, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 7.
9) Jacobson, Zur Histologie der traumatischen Hodenentzündung, Virchow's Arch. Bd. 75.
10) Nussbaum, Zur Differenzierung des Geschlechts im Tierreiche, Arch. f. mikrosk. Anatomie Bd. 18.
11) Hofmeister, Untersuchungen über die Zwischensubstanz im Hoden der Säugetiere, Sitzungsber. der math.-naturw. Klasse der K. Akademie d. Wiss. Bd. 65 Abt. III, Wien 1872.
12) Sertoli, 1. Osservazioni sulla struttura dei canalicoli seminif., Gazetta med. ital.-lombard. 1871. 2. Sulla struttura dei canalicoli seminif. etc., Gazetta med. ital.-lomb. 1875. 3. Sulla struttura dei canalicoli seminif. etc., I. Struttura dei canalicoli seminif. e sviluppo dei nemaspermi del ratto, Archivio per le scienze mediche Vol. II 1877/1878.
13) v. Ebner, Zur Spermatogenese bei den Säugetieren, Arch. für mikr. Anatomie Bd. 31.
14) Grünhagen, 1. Untersuchungen über Samenentwicklung. 2. Über die Spermatogenese bei Rana fusca, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1885.
15) Biondi, Die Entwicklung der Spermatozoiden, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 25.
16) v. La Valette St. George, 1. Über die Genese der Samenkörper, Archiv für mikr. Anatomie Bd. 10. 2. Die Spermatogenese bei den Amphibien, Ebenda Bd. 12. 3. Die Spermatogenese bei den Säugetieren und beim Menschen, Ebenda Bd. 15. 4. Spermatologische Beiträge, Ebenda Bd. 27.
17) Neumann, Untersuchungen über die Entwicklung der Spermatozoiden, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 11.
18) Schäfer, cit. nach v. Ebner, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 31.
19) Brass, Atlas zur Gewebelehre des Menschen 1896.
20) Toldt, Gewebelehre 1888.
21) Böhm u. Davidoff, Lehrbuch der Histologie des Menschen, Wiesbaden 1895.
22) v. Bardeleben, Die Zwischenzellen des Säugetierhodens, 5. Beitr. zur Spermatologie, Anatomischer Anzeiger Bd. 13.
23) v. Hansemann, 1. Über die sog. Zwischenzellen des Hodens und deren Bedeutung für pathologische Veränderungen, Virch. Arch. Bd. 142. 2. Über die Fettinfiltration der Nierenepithelien, Virch. Arch. Bd. 148.
24) Cordes, Untersuchungen über den Einfluß akuter und chronischer Allgemeinerkrankungen auf die Testikel, speziell auf die Spermatogenese, sowie Beobachtungen über das Auftreten von Fett im Hoden, Virch. Arch. Bd. 151.
25) Lubarsch, 1. Über das Vorkommen kristallinischer und kristalloider Bildungen in den Zellen des menschlichen Hodens, Virch. Arch. Bd. 145. 2. Fettdegeneration und Fettinfiltration, Ergebnisse der allgem. Pathol. III 1896.
26) v. Bardeleben, Beiträge zur Histologie des Hodens und zur Spermatogenese beim Menschen, 7. Beitr. zur Spermatologie, Arch. f. Anatomie und Physiol., Anat. Abt., Suppl. 1897.
27) v. Lenhossék, Beiträge zur Kenntnis der Zwischenzellen des Hodens, Archiv f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt., 1897.

28) Plato, 1. Die interstitiellen Zellen des Hodens und ihre physiologische Bedeutung, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 48. 2. Zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie der Geschlechtsorgane, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 50.
29) v. Lenhossék, Untersuchungen über Spermatogenese, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 51.
30) Beissner, Die Zwischensubstanz des Hodens und ihre Bedeutung, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 51.
31) Friedmann, Beiträge zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane, Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 52.
32) Regaud, 1. Sur la morphologie de la cellule de Sertoli et sur son rôle dans la spermatogénèse chez les mammifères, C. R. de l'Associat. des anatom. Sess. I, Paris 1899. 2. Contribution à l'étude de la cellule de Sertoli et de la spermatogénèse chez les mammifères (2. Note prélim.), Bibliogr. anatom. T. 7 F. 1. 3. Notes sur le tissu conjonctif du testicule du rat, C. R. de la Soc. de Biol. Tom. 52, Paris. 4. La sécrétion liquide de l'épithelium séminal; son processus histologique, C. R. de la Soc. de Biol. Tom. 52, Paris. 5. Les phénomènes sécrétoires du testicule et la nutrition de l'épithélium séminal, C. R. de la Soc. de Biol. Tom. 52, Paris. 6. Regaud et Policard, Étude comparative du testicule du porc normal. impubère et ectopique, au point de vue de cellules interstitielles, C. R. de la Soc. de la Biol. T. 53, Paris 1900.
33) Engelmann, Über das Vorkommen von Fett im kryptorchidischen und normalen Hoden, I.-D., Bern (veter.-med. Fakult.) 1902.
34) Herxheimer, Über Fett im Hoden bei Menschen (und Tieren), Festschrift f. Orth, Berlin 1903.
35) Stangl, Zur Histologie des Pankreas, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 41 1901.
36) Plečnik, Zur Histologie der Nebenniere des Menschen, Arch. f. mikr. Anatomie u. Entwicklungsgesch. Bd. 60.
37) Erdheim, Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis, Beiträge zur pathol. Anat. und allg. Pathol. Bd. 33.
38) Michaelis, Einführung in die Farbstoffchemie für Histologen, Berlin 1902, Karger.
39) Lewinson, Zur Methode der Fettfärbung, Zeitschr. für wissensch. Mikroskopie Bd. 17.
40) Merkel, Die Stützzellen des menschlichen Hodens, Reichert's Archiv für Anat. Jahrgang 1871.
41) Hermann, Die postfötale Histogenese des Hodens der Maus bis zur Pubertät, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 34.
42) Nagel, Über die Entwicklung des Urogenitalsystems des Menschen, Archiv für mikr. Anat. Bd. 34.
43) Spangaro, Über die histologischen Veränderungen des Hodens, Nebenhodens und Samenleiters von Geburt an bis zum Greisenalter, Anatom. Hefte, herausgegeben von Fr. Merkel und R. Bonnet, Heft LX.
44) Altmann, 1. Über Fettumsatz im Organismus, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd. 1889. 2. Elementarorganismen, Leipzig 1894.
45) Krehl, Ein Beitrag zur Fettresorption, Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt., 1890.
46) Metzner, Über die Beziehungen der Granula zum Fettansatz, Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt., 1890.
47) Starke, Über Fettgranula und eine neue Eigenschaft des Osmiumtetraoxydes, Arch. f. Anat. u. Physiol., Phys. Abt., 1895.
48) Schmaus. Über das Verhalten des osmierten Fettes in der Leber bei Phosphorvergiftung und membranartige Verdickungen der Fettropfen, Münchner med. Wochenschr. Nr. 51 1897.
49) Broman, Über gesetzmäßige Bewegungs- und Wachstumserscheinungen (Taxis- und Tropismenformen) der Spermatiden, ihrer Zentralkörper, Idiozomen und Kerne, Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 59.
50) Arthaud, Etude sur le testicule sénile, Thèse, Paris 1885.
51) Griffiths, The struktural changes observed in the testicules of aged persons, Journal of Anatomy and Physiology 1892/1893.
52) Kaiserling, Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose, Virch. Arch. Bd. 167.
53) Traina, Über das Verhalten des Fettes und der Zellgranula bei chronischem Marasmus und akuten Hungerzuständen, Beiträge z. pathol. Anat. u. allgem. Pathologie Bd. 35.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XVII und XVIII.

Fig. 1. Aus dem Hoden eines 13,5 cm langen Fötus. ALTMANN-Glyzerin. ZEISS Ok. 4, Achrom. Obj. DD.

Fig. 2. Aus dem Hoden eines ausgetragenen Neugeborenen. Todesursache: Asphyxia intra partum. ALTMANN-Lävulose. ZEISS Ok. 4, Achrom. Obj. DD.

Fig. 3. Aus dem Hoden eines 11 jährigen Individuums. Todesursache: Meningitis post otitidem. ALTMANN-Lävulose. ZEISS Ok. 4, Achrom. Obj. DD.

Fig. 4. Querschnitte von Tubuli contorti im Hoden eines 18 jährigen Individuums. Todesursache: Suicidium per vulnus sclopetarium cerebri. Exitus 24 Stunden nach der Verletzung. Normale Beschaffenheit aller inneren Organe. ALTMANN-Glyzerin. ZEISS Ok. 4, Achrom. Obj. HH.

Fig. 5. Aus demselben Hoden eine Partie vom Epithelbelage eines Tubulus contortus. Eine Stelle mit vielen vakuolären Fettelementen. ZEISS Ok. 4, $^1/_{12}$ homogene Immersion.

Fig. 6. Atrophierende Tubuli contorti aus dem Hoden eines 24 jährigen Individuums. Todesursache: Diabetes. ALTMANN-Glyzerin. ZEISS Ok. 4, Achrom. Obj. HH.

Fig. 7. Tubuli contorti aus dem Hoden eines 91 jährigen Individuums. Todesursache: Arteriosklerose, Marasmus senilis. ALTMANN-Lävulose. ZEISS Ok. 2, Achrom. Obj. DD.

Fig. 8. Aus demselben Hoden eine Partie vom Epithelbelage eines Tubulus contortus. ZEISS Ok. 2, $^1/_{12}$ homogene Immersion.

Fig. 9. Atrophierende Tubuli contorti unter der Albuginea des Hodens eines 80 jährigen Mannes. Todesursache: Cystopyelitis p. hypertroph. prostatae. ALTMANN-Glyzerin. ZEISS Ok. 2, Achrom. Obj. HH.

Fig. 10. Tubulus rectus aus dem Hoden eines 62 jährigen Mannes. Todesursache: Tubercul. glandul. lymph. ALTMANN-Glyzerin. ZEISS Ok. 4, Achrom. Obj. DD.

Fig. 11. Aus dem Rete des Hodens eines 80 jährigen Individuums. ALTMANN-Glyzerin. ZEISS Ok. 2, Achrom. Obj. DD.

XX.

Über die Umwandlung der Leberkavernome in fibromähnliche Knoten.

Von

Privatdozent Dr. Hermann Merkel,
I. Assistent des pathologischen Instituts zu Erlangen.

Aus dem pathologischen Institut zu Erlangen.

In der höchst umfangreichen Literatur über die Leberkavernome spielt die Hauptrolle die Frage nach der Genese dieser den Pathologen so bekannten und trotz ihrer klinischen Bedeutungslosigkeit so interessanten Gebilde. Es scheint, daß darin die sorgfältigen Untersuchungen SCHMIEDEN's einen Abschluß gebracht haben; derselbe erblickt nämlich die Entstehungsursache der Leberkavernome in einem Anlagefehler, der schon beim Neugeborenen nachweisbar und in einer lokalen Gewebstransposition oder -abschnürung bzw. einer Defektbildung bei der Aussprossung der Leberanlage zu suchen sei. Nach meiner Erfahrung, die sich auf eine große Zahl einschlägiger Untersuchungen stützt, hat die Stauung in der Leber für die Weiterentwicklung derartiger Anlagefehler eine große Bedeutung, während sich andrerseits aus einfachen umschriebenen Phlebektasieen nie typische Kavernome, mit denen jene makroskopisch große Ähnlichkeit haben, entwickeln können (cf. SCHEFFEN). Ihre offene Kommunikation mit allen drei Arten von Leberblutgefäßen ist jetzt anerkannt, ebenso das Vorhandensein von Vasa vasorum in den Scheidewänden der Kavernome.[1]) Daß sich solche Anlagefehler auch mit anderen Mißbildungen kombinieren können, zeigt u. a. der von OTTENDORF beschriebene Fall von cystischer Entartung der Leber und

---

[1]) Kürzlich beobachteten wir bei Miliartuberkulose in einem Septum einen Miliartuberkel.

Nieren, indem sich durch die Leber zerstreut erbsen- bis kirschkerngroße Kavernome fanden, die „manchmal den Cysten direkt benachbart waren".

Was die sekundären Veränderungen anbetrifft, die sich in solchen Leberkavernomen einstellen können, so erwähnen VIRCHOW, KLEBS, BIRCH-HIRSCHFELD und ORTH das Vorkommen von Cysten in denselben durch Schwund der Scheidewände entstanden; doch stellen sie wohl ein sehr seltenes Vorkommnis dar, und es ist wahrscheinlich, daß es sich in manchen Fällen um ein gleichzeitiges Zusammentreffen der beiden Befunde im obigen Sinne handeln dürfte. Indessen möchte ich hiermit die Aufmerksamkeit auf eine andere Rückbildungsart der Kavernome lenken, das ist die Verödung derselben und ihre Umwandlung in derbe, fibromartige Knoten; sie erweckt nämlich in verschiedener Hinsicht Interesse.

Dieser Umbildungsmodus ist ja an sich nicht unbekannt. So unterscheidet VIRCHOW zwei Arten dieser Veränderung; er erwähnt die sog. spontane Atrophie der Kavernome zunächst, die er mit der Obliteration der Fötalgefäße vergleicht. „Man könnte, heißt es dort (S. 379), versucht sein, dabei an Thrombose zu denken, indessen ist darüber nichts weiter bekannt. Jedenfalls scheint der Prozeß verschieden zu sein von der eigentlichen Vernarbung, der fibrösen Degeneration, welche gleichfalls zuweilen eintritt. Hier geschieht, ähnlich wie bei den tiefgreifenden Strikturen der Harnröhre, eine Bildung von fibrösem Bindegewebe, offenbar von dem Balkenwerke aus. Infolge der Retraktion dieses Gewebes schrumpft die Geschwulst, die Hohlräume verkleinern sich, und es entstehen bald einzelne harte Stellen, bald eine ausgedehnte schwielige Narbenbildung."

BÖTTCHER hat sich eingehender mit der fraglichen Umwandlung beschäftigt; bemerkenswert ist seine Abhandlung auch deswegen, weil er zunächst an narbige Umwandlung syphilitischer Gummata denkt, doch führt ihn das gleichzeitige Vorhandensein typischer Kavernome in seinem Fall zur richtigen Deutung. Nach seiner Auffassung verdicken sich die bindegewebigen Balken der Kavernome durch Wucherung bis zur Verwachsung und Obliteration der Maschendämme, so daß sich solide von narbig eingezogener und verdickter Leberkapsel überzogene Knoten bilden.

Auch LÜCKE kennt und beschreibt diese fibrösen Partieen in Leberkavernomen; wohl hält er wie BÖTTCHER das Kavernom für das ursprünglich vorhandene Gebilde, doch erwägt er auch, wie jener, ob es sich nicht eventuell um ein kavernös gewordenes Fibroid der Leber — also um den umgekehrten Entwicklungsgang — handeln könne.

Nach KLEBS, BIRCH-HIRSCHFELD, ORTH, ZIEGLER, KAUFMANN u. A. kann es in den Kavernomen durch Thrombenorganisation zu fibröser Umwandlung der Gebilde kommen.

„Man findet,“ schreibt weiter Brüchanow, „Kavernome, die so reich sind an Trabekelgewebe, daß man ihre wahre Natur erst unter dem Mikroskop erkennen kann“ und illustriert dies durch eine entsprechende Beobachtung.

Auch Schmieden erwähnt in seiner zitierten Arbeit kurz einen klein-apfelgroßen(!) völlig harten, soliden Knoten in der Leber einer 86jährigen Frau, der schon makroskopisch als ein auf dem Weg der Thrombenorganisation bindegewebig umgewandeltes Kavernom angesprochen wurde, was die mikroskopische Untersuchung auch bestätigte; außerdem bemerkt er, daß er in Kavernomen des öfteren herdweise Umwandlung durch Thrombose und Organisation beobachtet habe.

Und in der Tat kann man sich davon überzeugen, daß in den Leberkavernomen verschiedenster Größe bes. bei älteren Leuten thrombotische Vorgänge mit beginnender oder fortgeschrittener Organisation d. h. umschriebener Verödung der Hohlräume oft zu beobachten sind; auch ist es leicht begreiflich, daß wir besonders ausgedehnte fibröse Umwandlungen gerade bei alten Leuten zu finden pflegen. Zu Studien über den Ablauf des Organisationsprozesses, wie ich über solche anderen Ortes[1]) berichtet habe, ist dieses Material freilich wenig geeignet, indessen ist doch deutlich zu erkennen, daß das organisierende Bindegewebe nur aus den Septen stammt, während das Endothel lediglich die neue Überkleidung besorgt.

Abgesehen von dieser Umwandlung auf dem Wege der Thrombenorganisation finden wir aber auch häufig fibröse Umwandlung bzw. Verödung durch Verdickung und Wucherung der bindegewebigen Septen, wie schon von Virchow angegeben.

Die Intensität dieses Umwandlungsprozesses ist nun aber eine sehr verschiedene; während geringe und umschriebene Verödungen, wie erwähnt, öfters bei der makroskopischen Untersuchung gefunden werden, sind meiner Erfahrung nach die Fälle, in denen eine bereits makroskopisch erkennbare Verödung oder gar völlige Umwandlung in fibröse Knoten eingetreten ist, gegenüber der Häufigkeit der Kavernome doch sehr selten. Schwierigkeiten macht die Diagnose derartiger Gebilde dann, wenn die Umwandlung eine sehr intensive oder eine totale ist; die Verwechslung mit andersartigen Gebilden, besonders mit den in der Leber so außerordentlich seltenen Fibromen, mit narbig veränderten Syphilomen, ja selbst mit vernarbten und eventuell verkalkten Echinokokken ist dann am Sektionstisch sehr nahe liegend.

Indessen kann auch selbst die mikroskopische Untersuchung noch irre führen, indem bei totaler Verödung, wenn keine Reste von Kaver-

---

[1]) Merkel, Die Beteiligung der Gefäßwand an der Organisation des Thrombus mit bes. Berücksichtigung des Endothels, Sitzungsberichte der phys.-med. Sozietät zu Erlangen 1903.

nomgewebe mehr im Schnitt vorhanden sind, der Tumor mikroskopisch als derbes, kernarmes Fibrom erscheint. Die Elastinfärbung, die uns in diagnostischer Beziehung so oft gute Dienste leistet (FISCHER), sichert auch in diesen Fällen die Diagnose. BRÜCHANOW und SCHMIEDEN haben auch bereits darauf hingewiesen, und ich konnte mich ebenfalls davon überzeugen, daß man damit außerordentlich überraschende Bilder erhält; denn die scheinbar strukturlosen derben Bindegewebsknoten lassen bei der Färbung der elastischen Fasern das ursprüngliche Netzwerk der verödeten Bluträume aufs deutlichste erkennen und decken so die wahre Natur des Tumors auf.

Da solche Gebilde hinsichtlich der Differentialdiagnose von Interesse sind, habe ich seit längerer Zeit meine Aufmerksamkeit darauf gerichtet. Über einige gesammelte Fälle will ich im folgenden ganz kurz berichten; sie stammen teils aus unserem Leichenmaterial, die Mehrzahl aus der Prosektur des Herrn Dr. CH. THOREL-Nürnberg, der mir in liebenswürdigster Weise Material und Protokollauszüge überließ.

Vorausschicken möchte ich noch, daß in der normalen Leber, abgesehen von den Gefäßwänden, nur die Leberkapsel und das periportale Bindegewebe reichlichere elastische Faserwerke enthalten; dagegen findet sich in den Septen der Leberkavernome regelmäßig ein starker Grundstock elastischer Elemente von verschiedener Stärke vor.

I. (Krankenhaus Nürnberg.)

J.-Nr. 1036/1895. F. L., 77 jähriger Schmied.

Leichendiagnose: Hypostatische Pneumonie des linken Unterlappens. — Arteriosklerose. — Gangrän der ersten und zweiten Zehe des rechten Fußes. — Prostatahypertrophie.

. . . Leber: Verhältnismäßig groß; im rechten Lappen findet sich an der Unterfläche nahe dem vorderen Rande ein walnußgroßer Tumor etwas erhaben, gelbweiß, derb, der keilförmig von der Kapsel in die Lebersubstanz hineinreicht und auf dem Durchschnitt an einer Stelle blaurötlich erscheint; er ist überall scharf gegen das Lebergewebe abgegrenzt.[1])

Der Tumor in mehrere Scheiben zerlegt zeigt großenteils das Aussehen und die Beschaffenheit eines derben gleichmäßig gelbweißlichen Fibroms, andere Schnittflächen lassen ein oder zwei pfefferkerngroße scheinbar kavernöse Herde erkennen.

Mikroskopischer Befund: Die Abgrenzung des Knotens gegen das Lebergewebe ist überall scharf; der Tumor selbst zeigt sich bei Hämatoxylin-Eosin- wie bei Alaunkarminfärbung als ein ziemlich kernarmes Fibrom mit ausgedehnter hyaliner Entartung, durchzogen von vereinzelten längs- oder quergetroffenen teilweise verzweigten Blutgefäßen, die meist nur aus einem einfachen Endothelrohr bestehen; daneben finden sich

[1]) Mikr. Diagnose lautete: Fibromyxoma angiomatosum.

entsprechend den oben bezeichneten Stellen Reste von typischem Kavernomgewebe, die Hohlräume mit Blut gefüllt, ohne Thrombenbildung. Durch Färbung mit WEIGERT's Elastin erhält der bei einfacher Färbung hellbleibende fibröse Knoten schon makroskopisch eine tief blauschwarze Farbe.[1]) Mikroskopisch zeigt sich dementsprechend ein enormer Reichtum an elastischen Fasern innerhalb des Knotens, während die Leberkapsel und die Gefäßverzweigungen ganz das normale Verhalten der elastischen Fasern besitzen. Schon bei schwacher Vergrößerung zeigt die Anordnung der elastischen Elemente ganz die Struktur des ursprünglichen Kavernoms: ein Teil derselben zieht nämlich in parallelfaserigem, gewelltem Verlauf in den früheren Septen dahin, während die noch deutlich erkennbaren Hohlräume entweder total verödet sind oder nur ein kleines endothelial ausgekleidetes Lumen aufweisen, um das die elastischen Elemente in dem ausfüllenden Bindegewebe konzentrisch gelagert sind; sind jene letzteren ein Geflecht allerfeinster Faserbüschel, so zeigen die in den ehemaligen verdickten Septen verlaufenden Fasern eine viel massigere Anordnung und derbere Beschaffenheit. Wo noch Reste von Kavernomgewebe vorhanden sind, da zeigen dieselben bei der Elastinfärbung schon deutlich erkennbare Veränderungen, indem nämlich einerseits die Septen bereits stark verdickt sind und außerdem noch die Hohlräume durch Neubildung einer streifigen kernarmen vorerst noch der elastischen Elemente völlig entbehrenden subendothelialen Bindegewebszone konzentrisch eingeengt erscheinen; so entstehen Bilder, die arteriosklerotischen Intimawucherungen sehr ähnlich erscheinen.

Solch letztere Stellen geben uns deutlich Aufschluß über die sich abspielenden Vorgänge; die Verödung findet hauptsächlich statt durch Wucherung der bindegewebigen Wandelemente. Thrombosen und Organisationsvorgänge spielen hier offenbar keine größere Rolle.

II. (Krankenhaus Nürnberg.)

S.-Nr. 120/1896. K. W., 49 jähriger Mann.

Leichendiagnose: Perniziöse Anämie. — Doppelseitige geheilte Spitzentuberkulose. — Dilatation des rechten Ventrikels und Hypertrophie des linken Ventrikels. — Schrumpfniere. — Magenkatarrh.

... Leber: Entsprechend groß, von glatter Oberfläche; auf dem Durchschnitt blutarm, Muskatnußzeichnung. Im linken Lappen findet sich in subkapsulärer Lage eine rundliche, markig rötliche Geschwulst (Lymphom?). An dem rechten Leberlappen zeigt sich in der Tiefe des hier etwas narbig eingezogenen Lebergewebes eine länglich ovale, haselnußgroße Geschwulst, deren eine Hälfte auf dem Durchschnitt derb und weiß erscheint, während die andere Hälfte daneben noch teils hämorrhagisch gefleckt ist, teils ein Aussehen wie ein kavernöses Angiom zeigt.[2])

---

[1]) Die gewöhnlichen Fibrome sind bekanntlich meist völlig frei von elastischen Fasern (FISCHER).

[2]) Mikr. Diagnose lautete: **Myxofibrom mit Übergang in ein kavernöses Angiom.**

Auch hier ergab die mikroskopische Untersuchung des Tumors im rechten Leberlappen zunächst das Bild eines von zahlreichen, aber meist engen Gefäßspalten durchzogenen Fibroms. Nach der Mitte des Knotens zu ist das Grundgewebe meist von kernarmer oft hyalinartiger Beschaffenheit, die peripheren Teile dagegen werden kernreicher durch zahlreiche meist konzentrisch um die Gefäße gelagerte spindelige Bindegewebszellen. Die Elastinfärbung läßt überall wie auch hier die typische Anordnung des ursprünglichen Kavernoms erkennen, teils dichte Faserzüge entsprechend den verdeckten Septen, teils konzentrisch gelagerte um die verengten Lumina herum. Neben der Verödung durch gleichmäßige Wucherung der Wandelemente ist auch da und dort Thrombenbildung in den Bluträumen mit sekundärer Organisation zu bemerken.

III. (Krankenhaus Nürnberg.)

S.-Nr. 62/1896. M. H., 67jähriger Mann.

Leichendiagnose: Ileotyphus. — Stauungsleber mit Fibromyxom (?). — Milztumor. — Prostatahypertrophie. — Bronchopneumonie des linken Oberlappens. — Rechtsseitiger Hydrothorax. — Thrombose des rechten Pulmonalastes. — Dilatation des rechten und Hypertrophie des linken Ventrikels. — Atheromatose der Aorta und der Coronararterien.

. . . Leber: Entsprechend groß, Oberfläche glatt; am lateralen Rand des rechten Leberlappens findet sich subkapsulär eine rundliche Partie in Talergröße von gelblich-rötlicher Farbe mit mosaikartiger Zeichnung. Dieser Stelle entspricht auf der Schnittfläche eine keilförmig in das Lebergewebe eindringende Geschwulst von derber, fibröser Beschaffenheit; dieselbe hat eine gelblich-weiße Farbe, und es finden sich auf der Schnittfläche mehrere wie glänzende Kalkkörnchen erscheinende punktförmige Einlagerungen. Einige Stellen des Tumors haben eine mehr rötliche Farbe und durchscheinende Beschaffenheit. — Eine zweite kirschgroße Geschwulst findet sich auf der vorderen Fläche des rechten Leberlappens ebenfalls in subkapsulärer Lage; dieselbe erscheint auf der Schnittfläche derb fibrös, doch macht es den Eindruck, als ob zwischen den fibrösen Stellen noch Reste von Lebergewebe vorhanden wären. — Eine dritte kleine Geschwulst findet sich an dem vorderen Rand des rechten Leberlappens; dieselbe imponiert auf der Schnittfläche noch mehr als derbe Narbe, indessen scheinen auch hier noch kleine Lebergewebsreste eingeschlossen zu sein. Das Lebergewebe weist im ganzen Muskatnußzeichnung auf.[1])

Auch hier ergibt die mikroskopische Nachuntersuchung, daß es sich um derbe, kernarme, stellenweise hyalin entartete fibromatöse Knoten handelt, die umschriebene Verkalkungsherde aufweisen; die Färbung der elastischen Fasern deckt in den scheinbar strukturlosen Partieen das Netzwerk des verödeten Kavernoms deutlich auf. Die makroskopisch als Lebergewebsreste imponierenden Stellen sind Herde von teils noch völlig erhaltenem, teils erst in Verödung begriffenem kavernösem Gewebe; die Umwandlung erfolgt hier nachweislich sowohl durch

---

[1]) Mikr. Diagnose wurde auf Fibromyxoma angiomatosum gestellt.

konzentrische Wucherung der fibrösen Wandelemente, als auch durch wandständige Thromben, die organisiert und sekundär wieder von Endothel überkleidet werden.

IV. (Path. Institut Erlangen.)

S.-Nr. 181/1901. P. Sch., 81 jähriger Mann.

Leichendiagnose: Diffuse eiterige Peritonitis nach Darmresektion wegen eingeklemmter Hernie. — Altersatrophie der Organe. — Prostatahypertrophie. — Multiple Leberkavernome mit Cystenbildung. — Arteriosklerose. — Lipomatose des Herzens.

... Leber: Etwas verkleinert; an der Oberfläche befindet sich eine ca. haselnußgroße Cyste mit klarem dünnflüssigem Inhalt, dicht daneben eine blaurote kavernomähnliche halb so große Partie durch die Kapsel durchscheinend und neben dieser wiederum eine aus einem derben intensiv weißen feinsten schwamm- oder wabenartigen Gerüst bestehende über erbsengroße scharf umgrenzte Stelle. An mehreren Stellen des Organs finden sich noch solche Gebilde derart, daß sie auf dem Durchschnitt stellenweise das typische Bild des mit Blut gefüllten Kavernoms bieten, während weitere Durchschnitte in ca. 0,5 cm Entfernung bereits den Übergang in jene derben wabig strukturierten weißen Knoten erkennen lassen.

Das lokale Zusammentreffen von Cystenbildung und Kavernom erinnert uns an den zitierten von Ottendorf beschriebenen Fall von angeborener Cystenleber kombiniert mit kavernösen Angiomen, wobei die letzteren manchmal in der Nachbarschaft der Cysten gefunden wurden. Beide werden auch hier einer Entwicklungsstörung ihre Entstehung verdanken; denn es ist kaum anzunehmen, daß die mit serös-flüssigem Inhalt gefüllte Cyste aus dem Kavernom hervorgegangen sei (s. o.), und ebenso wenig wahrscheinlich ist es, daß die Cyste durch lokale Behinderung der Blutzirkulation die Veranlassung zur Kavernombildung abgegeben haben könne.[1] Die Cyste wölbt sich über das Niveau der Leberoberfläche heraus, besitzt eine mäßig dicke bindegewebige Wand mit nur teilweise erhaltener flacher Epithelauskleidung; zwischen ihr und dem Kapselüberzug ist noch eine schmale Zone konzentrisch verdrängten Lebergewebes vorhanden. Ohne mit ihr im Zusammenhang zu stehen, schließt sich direkt an sie noch erhaltenes typisches Kavernomgewebe an, das wiederum direkt in den beschriebenen fibrösen Knoten übergeht.

Der letztere zeigt völlige Übereinstimmung mit den vorher geschilderten Knoten; er besteht aus kernarmem teilweise hyalinem Bindegewebe mit vereinzelten meist engen quer- oder längsgetroffenen Bluträumen oder -spalten. Auch die Färbung der elastischen Fasern ergibt das typische Bild der teils durch Organisation teils durch konzentrische Wucherung verödeten bzw. verengten Bluträume. Die jüngeren organisierten Thromben entbehren noch der elastischen Elemente, während die älteren Stadien zahlreiche feine Fasern erkennen lassen.

---

[1]) Vgl. Benecke's Beobachtung: Virch. Arch. Bd. 119 p. 76.

Das nämliche Bild kehrt in den anderen Knoten wieder; überall findet sich eine weitgehende Verödung der Hohlräume, doch sind meist noch kleine Reste des kavernösen Gewebes vorhanden.

V. (Heilig-Geist-Spital Nürnberg.)
S.-Nr. 2/1902.
Leichendiagnose fehlt.

Es handelt sich um einen derben weißlichen Knoten ungefähr von der Größe einer Mandel, der etwas eingezogen erscheint und ca. $^1/_2$ cm in die Tiefe reicht; derselbe ist von einer etwas verdickten Kapsel überzogen.[1])

Die Hämatoxylin-Eosinfärbung zeigt in allen Schnitten nur das Bild eines kernarmen, meist hyalin entarteten Fibroms, das scharf gegen das umgebende Lebergewebe abgegrenzt und von vereinzelten kleineren oder größeren mit Endothel ausgekleideten Spalten durchzogen ist, die z. T. völlig kollabiert sind, z. T. aber noch etwas Blut enthalten. Auch hier erscheint der Knoten bei der Elastinfärbung schon makroskopisch blauschwärzlich, mikroskopisch ist der Befund der gleiche wie in den geschilderten Fällen. Der Gehalt an elastischen Elementen ist ein ungeheuer großer, stellenweise ist die konzentrische Lagerung um die Endothelspalte eine sehr ausgesprochene. Übergangsbilder sind hier nicht vorhanden; wir haben es hier mit der fertig ausgebildeten fibrösen Umwandlung zu tun.

VI. (Pathol. Institut Erlangen.)
S.-Nr. 292/1903. P. M., 64jährige Frau.
Leichendiagnose: Pulmonalembolie. — Myocarditis. — Herzthromben. — Lungenödem und -emphysem. — Atheromatose.

. . . Leber: Ziemlich groß; im linken Lappen ein einmarkstückgroßes subkapsuläres Kavernom von typischem Bau. In dessen Nähe eine narbige Einziehung mit Kapselverdickung, unter der sich auf dem Durchschnitt ein ca. erbsengroßer keilförmiger derber weißer Knoten (Fibrom?) findet. In der Nähe ein zweiter runder schrotkorngroßer weißlich-rötlicher Knoten.

Der letztere erweist sich mikroskopisch als Gallengangsadenom.

Die Untersuchung des großen Kavernoms läßt den typischen Bau, in einzelnen Hohlräumen mehr oder weniger in Organisation begriffene Thromben erkennen.

Dagegen erscheint der dritte unter der narbigen Kapseleinziehung gelegene Tumor mikroskopisch aus kernarmem fibrösem Gewebe bestehend, das von vereinzelten endothelialen Spalt- und Hohlräumen durchzogen wird. Bei der Elastinfärbung zeigt sich auch hier ein mächtiger Gehalt an elastischen Elementen, teils in parallel faseriger Anordnung, teils das charakteristische Bild der verödeten Hohlräume darbietend. Es handelt sich also auch hier um ein kleines völlig fibrös gewordenes kavernöses Angiom.

---

[1]) Die mikrosk. Diagnose lautete: Fibrom der Leberkapsel.

Da mir bei meinen Untersuchungen die außerordentlich große Ähnlichkeit zwischen solchen umgewandelten Kavernomen und echten derben Fibromen immer wieder vor Augen trat, so war die Frage naheliegend, ob richtige typische Fibrome überhaupt je in der Leber zu beobachten wären, oder ob nicht vielleicht derartige Umwandlungsgebilde vorgefunden wurden und zu diagnostischen Irrtümern Veranlassung gegeben hätten; dies veranlaßte mich, in der Literatur Umschau zu halten.

Unsere gebräuchlichen Lehrbücher erwähnen Fibrome in der Leber entweder gar nicht (Schmauss, Kaufmann u. A.) oder nur als ein seltenes Vorkommnis (Birch-Hirschfeld, Orth, Klebs u. A.). Besondere Beobachtungen, die ich sonst nirgends erwähnt fand, registriert Ziegler, der in der neuesten Auflage seines Lehrbuches schreibt: „... Primäre Fibrome können (sc. in der Leber) in Form zahlreicher Knötchen und Knoten auftreten, welche sich vom Sympathicus aus entwickeln, danach also zu den Nervenfibromen gehören und als Teilerscheinung einer über das Nervensystem verbreiteten Fibrombildung auftreten."

Die meist zitierte Kasuistik ist eine sehr kleine: Ich erwähne zunächst die von Luschka beschriebene Beobachtung; derselbe fand in der Leber eines 4 Wochen alten Kindes an Stelle des Lobulus Spigelii eine 5,5 : 4,7 cm breite aus Bindegewebe bestehende Geschwulst, die im Zentrum Detritus, Kalksalze und Blutpigment enthielt. Da Luschka selbst den Tumor als Residuum einer größeren intrauterin im Parenchym entstandenen Blutung erklärt, so faßt er selbst dieses Gebilde nicht als Fibrom auf; trotzdem wird dasselbe in der Literatur als Fibrom fortgeführt.

Ferner hat Chiari 1877 ein ca. gänseeigroßes Fibrom der Leber beschrieben:

Bei einem 56 jährigen Mann fand sich in der stark atrophischen Leber und zwar an der unteren Fläche des rechten Lappens unmittelbar neben der Gallenblase eine von der Leberkapsel überzogene sehr derbe Bindegewebsgeschwulst, die auf dem Durchschnitt eine gleichmäßig weiße, derbe faserige Textur zeigte und nur einzelne bis stecknadelkopfgroße gelbliche Fleckchen enthielt. Mikroskopisch bestand der scharf abgegrenzte Tumor aus sehr derben, stark glänzenden homogenen Bindegewebsfibrillen, die im Längs- und Querschnitt getroffen waren und nur sehr spärliche, in der Regel erst nach Tinktion hervortretende Kerne zwischen sich enthielten. Die gelblichen Fleckchen stellten sich als Häufchen von hellbraunen Pigmentkörnern dar, die sich bei der chemischen Untersuchung als Gallenpigment erwiesen haben sollen. Gefäßlumina waren in der Geschwulst wenige, teils arterielle, teils venöse. Hervorgehoben wird noch, daß der Lebertumor auf dem Durchschnitt unmittelbar an einem, einen größeren Zweig der Vena portae und der Arteria hepatica enthaltenden Zug der Glisson'schen Kapsel gelegen war, in dessen Gefäße auch die des Tumors einmündeten, wie durch Sondierung nachgewiesen werden konnte.

Soweit sich aus dem geschilderten Befund ein Schluß ziehen läßt, handelt es sich höchstwahrscheinlich im vorliegenden Fall um ein völlig fibrös gewordenes kavernöses Angiom der Leber. Dafür spricht außer der ganzen Beschreibung meines Erachtens besonders die subkapsuläre Lage, der geschilderte Zusammenhang mit den großen Lebergefäßen und endlich eine von Chiari noch eigens erwähnte Verziehung der an den Tumor seitlich angrenzenden Gallenblase, was besonders eine narbige Schrumpfung des Knotens beweist, die wir fast nie vermissen. Die Größe ist ja wohl im Hinblick auf die von mir beobachteten Fälle eine außergewöhnliche, doch wird sie noch übertroffen von dem oben zitierten Fall Schmieden's. Ob die als Gallenpigment diagnostizierten Pigmentklümpchen nicht Reste von Blut und in verödeten Hohlräumen gelegen waren, kann ich nicht behaupten; ich vermute das aber um so mehr, als ich auch bei meinen Untersuchungen mehrmals in verödeten Partieen derartige Pigmenthäufchen innerhalb konzentrisch eingeengter Bluträume angetroffen habe.

Endlich macht Chiari noch in seiner Arbeit davon Mitteilung, daß Prof. Heschl-Graz nach mündlichem Bericht bereits mehrmals bohnen- bis haselnußgroße Fibrome der Leber und zwar besonders in der Nähe des vorderen Randes beobachtet habe. Höchstwahrscheinlich handelte es sich aber auch in diesen Fällen um hochgradig oder total verödete Kavernome.

Halte ich diese Beobachtungen zusammen mit meinen Untersuchungsbefunden, so komme ich zu der Überzeugung, daß — abgesehen von den Neurofibromen Ziegler's — richtige Fibrome in der Leber bisher vielleicht überhaupt noch nicht beobachtet worden sind, daß es sich vielmehr in solchen Fällen stets um mehr oder weniger fibrös umgewandelte kavernöse Angiome gehandelt hat, deren wahre Natur erst durch die Darstellung der elastischen Elemente aufgedeckt werden kann.

Mai 1904.

Literaturverzeichnis.

Birch-Hirschfeld, Lehrbuch III. Aufl. Bd. II p. 615.
Böttcher, Umwandlung kavernöser Geschwülste der Leber zu festen, narbigen Knoten, Virch. Arch. Bd. 28 p. 421 1863.
Brüchanow, Über die Natur und Genese der kavernösen Hämangiome der Leber, Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 22 p. 131 1899.
Chiari, Über ein Fibrom der Leber, Wiener med. Wochenschr. p. 366 1877.
Fischer, Über den Wert der Elastinfärbung für die histologische Diagnostik, Münch. med. Wochenschr. p. 1785 1902.

Fischer, Über Neubildung von Elastin in Geschwülsten, Virch. Arch. Bd. 176 p. 169 1904.
Kaufmann, Lehrbuch 3. Aufl. 1904.
Klebs, Handbuch Bd. I p. 451 u. ff. 1869.
Lücke, Die Kombination der kavernösen Geschwülste und ihre Umwandlungen, Virch. Arch. Bd. 33 p. 330 1865.
Luschka, Über eine umfängliche Bindegewebsgeschwulst der Leber eines 4 Wochen alten Kindes, Virch. Arch. Bd. 15 p. 168 1858.
Orth, Lehrbuch Bd. I p. 965 1887.
Ottendorf, Über cystische Entartung der Leber und Nieren, I.-D., Bonn 1897.
Scheffen, Beiträge zur Histogenese der Leberkavernome, I.-D., Bonn 1896.
Schmaus, Grundriß VII. Aufl. 1904.
Schmieden, Über den Bau und die Genese der Leberkavernome, Virch. Arch. Bd. 161 p. 373 1900.
Virchow, Die krankhaften Geschwülste Bd. III 1862/63.
Ziegler, Lehrbuch Bd. II 10. Aufl. 1902.

XXI.

Über einen eigenartigen primären Tumor der Leber

nebst Bemerkungen zur Chorionepitheliomfrage.

Von

Dr. Hermann Marx.

Aus dem pathologischen Institut in Heidelberg.

Hierzu Tafel XIX.

Die von Virchow begründete Lehre der Metaplasie ist für die Geschwulstlehre von großer Bedeutung. Im Hinblick auf dieselbe ist nur mit Vorsicht aus dem morphologischen Verhalten einer Geschwulst ein Schluß bezüglich der Histogenese zu ziehen. Lubarsch nennt als Beispiele, wie trügerisch oft der Versuch ist, aus der histologischen Struktur auf die Genese zu schließen, die Hypernephrome, deren Charakteristika oft genau von Geschwülsten dargeboten werden, die mit der Nebenniere in keiner Beziehung stehen; das gleiche gilt für die Tumoren, die den Bau der Schilddrüse nachahmen und auch „bei den scheinbar so charakteristischen decidualen Geschwülsten und Chorionepitheliomen scheint es vorzukommen, daß sie Doppelgänger besitzen". Er erwähnt hier einen Tumor bei einer 13 jährigen Virgo intacta. Der Fall entzog sich jedoch der ferneren Beobachtung und kam nicht zur Sektion.

Im hiesigen pathologischen Institute kam nun ein Fall von Lebertumor zur Untersuchung, der durch sein eigentümlich morphologisches Verhalten, das eine andere Genese vermuten lassen könnte, von großem Interesse ist.

Ich gebe zunächst das Wesentliche aus der Krankengeschichte, die ich Herrn Kollegen Dr. Werner (Chirurg. Klinik, Heidelberg) verdanke.

B. E., 52 jähriger Schreinermeister. Familienanamnese ohne Belang. Patient war mit Ausnahme eines Scharlachs vor 4 Jahren und einer Phlegmone an der rechten Hand immer gesund. — Vor 6 Wochen erkrankte er mit „stechenden Schmerzen im Kreuz“. Er hielt dies für eine Folge von Überanstrengungen und schonte sich 14 Tage lang. Statt der Besserung traten jedoch andere Beschwerden hinzu: Appetitlosigkeit, Aufstoßen, Brennen in der Magengegend etc. Allmählich trat Gelbfärbung der Haut ein. Der Arzt verordnete Bettruhe und Pulver. Vor einer Woche begannen die Kräfte abzunehmen. Patient magerte stark ab, der Ikterus nahm zu. Vor 2 Wochen trat heftiges Erbrechen hinzu; daraufhin Überweisung in die Klinik.

Status praesens: Mittelgroßer, gracil gebauter, abgemagerter Mann. Haut und Konjunktiven ziemlich stark gelb verfärbt. Leichte Drüsenschwellung in der linken Achselhöhle und in beiden Inguinalgegenden. — Drüsen von weicher Konsistenz. — Keine Ödeme. Lungen bieten hellen Schall, Grenzen etwas tiefer stehend als normal, aber verschieblich. Überall verschärftes Atmen mit bronchitischen Geräuschen. — Herz in normalen Grenzen. Aktion regelmäßig, Töne rein.

Leber von der 7. Rippe bis handbreit unterhalb des rechten Rippenbogens reichend. Der Rand ist stark verdickt, stumpf, derb. Der palpable Teil trägt an seiner Oberfläche mehrere harte, nicht druckempfindliche, etwa nußgroße Knoten. Gallenblase nicht zu fühlen.

Milz nicht vergrößert. Magen reicht in gefülltem Zustande bis drei Finger oberhalb der Symphyse. Bei Palpation lautes Plätschergeräusch. — Abdomen sonst tympanitisch klingend.

Mageninhalt reagiert sauer, enthält reichlich Milchsäure und Fettsäuren, keine nachweisbare Quantität freier Salzsäure. Mikroskopisch: kleine Blutmengen, desquamierte degenerierte Epithelien, Sarcine, nicht näher bestimmbarer Detritus. — Urin: sauer, gelbrot, konzentriert, Spuren von Albumen, kein Sacharum. Reichlich Gallenfarbstoff. — Temperatur 37,0, Puls 85.

Klinische Diagnose: Karcinom der Gallenwege mit Übergreifen auf Leber und Pylorus. Stenosis pylori, Dilatatio ventriculi.

Patient erbricht täglich wiederholt seit seiner Aufnahme. — Zweimal täglich Magenausspülungen. Nährklysmen.

Am 30. III. kollabiert Patient beim Magenausspülen. Nach $^1/_2$ Stunde Erholung, doch bleibt eine große Schwäche zurück. Nachmittags kann Patient kaum mehr sprechen. — Abends 8 Uhr Kollaps ohne äußeren Anlaß. 8 Uhr 30 Exitus letalis.

Die Sektion ergab folgenden Befund: Stark abgemagerte männliche Leiche, Haut und sichtbare Schleimhäute ikterisch verfärbt. — Das Abdomen erscheint etwas aufgetrieben, namentlich in seinem oberen Abschnitt. — Zwerchfellstand rechts 4. Rippe, links 5. Rippe.

Brusthöhle: Im Perikard 36 ccm klare, gelbe Flüssigkeit. Herz etwas schlaff, geringgradige, weißliche myokarditische Herde. Klappen ohne Veränderung; in der Aorta einige gelbe Fettflecken. — Pleurahöhle ohne Erguß. Linke Lunge an der Spitze leicht adhärent, überall lufthaltig, ziemlich ausgebreitetes kleinblasiges Emphysem. In der Spitze alte schwielige Herde. Die Bronchien sind leicht erweitert und zeigen einen follikulären Katarrh. Rechte Lunge analoger Befund wie linke.

In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Milz klein, derb, ohne Besonderheiten. — Nieren: etwas kleiner als normal, Kapsel gut abziehbar.

An der Oberfläche mehrere erbsengroße Cysten, auf dem Durchschnitt geringe Trübung, sonst normal.

Die Leber erscheint in situ stark vergrößert, ihre untere Kante steht in Nabelhöhe. — Die Leber wird in Zusammenhang mit Magen, Duodenum und Pankreas herausgenommen. — Der Magen ist sehr stark dilatiert, sein Fundus ist gegen den Pförtnerteil abgeknickt. Der Pförtner erscheint durch die Leber komprimiert. Die Schleimhaut ist überall glatt, nirgends Narben oder Geschwüre, geringe Schwellung und Rötung. Pylorus durchgängig, frei von einer Geschwulst, ebenso Duodenum. Pankreas ohne pathologischen Befund.

Die Leber ist enorm verdickt und in toto vergrößert. Ihre Oberfläche erscheint höckerig durch das Vorhandensein zahlreicher leicht prominierender Knoten im Parenchym. Die Oberfläche der Höcker hat entweder die Beschaffenheit von Lebergewebe, oder sie erscheint mehr braunrot, auf der Kuppe oft hämorrhagisch. Auf Durchschnitten zeigt sich die Leber durchsetzt von massenhaften Tumoren von der verschiedensten Größe: zwei faustgroße Knoten sind dem Hilus der Leber zunächst in das Parenchym eingelagert, der eine von ihnen hängt mit einem apfelgroßen Tumor, der in die Gallenblase hineinragt, zusammen. Die übrigen Tumoren, von denen die kleinsten gerade noch sichtbar, sind unregelmäßig durch die übrige Leber zerstreut, immer ziemlich bedeutende Mengen von Lebergewebe zwischen sich lassend. Sie zeigen rundliche Form und sind scharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Sie besitzen meist dunkelrote, oft mehr schwärzliche Farbe und sind von schwammiger Konsistenz, manche zeigen auch fleckweise durch Gallenfarbstoff bedingte grünliche Färbung. Die kleinsten sind von ziemlich gleichmäßiger Beschaffenheit und mehr hellroter Farbe, gleichen so kleinen Kavernomen, die größeren erscheinen von mehr weißlichen Strängen und Septen durchzogen, die oft ein Maschenwerk bilden, in denen die dunklen hämorrhagischen Massen eingelagert sind. Sie erscheinen so direkt wie große unregelmäßig geschichtete Thrombenmassen. Das zwischen den Tumorknoten liegende Lebergewebe zeigt ikterische Verfärbung, das Bild der Stauung und geringgradiger Verfettung.

Der Ductus choledochus ist dilatiert, in der Nähe seiner Einmündung durch Tumormassen komprimiert. Der Hepaticus liegt ganz in der Masse eines großen Tumors und ist im weiteren Verlauf nicht zu sondieren, der Cysticus ist leicht erweitert. Die Gallenblase ist stark dilatiert, überragt weit den Leberrand, strotzend gefüllt mit dunkelgrüner Galle und ca. 20 erbsengroßen, facetierten, hellbraunen Steinen. In das Lumen der Gallenblase ragt von der der Leber anliegenden Wand ein klein-apfelgroßer höckeriger Tumor von grünschwarzer Farbe, der mit den Leberknoten, wie erwähnt, zusammenhängt und auf dem Durchschnitt dasselbe Bild wie diese gibt, nur ist er stärker mit Gallenfarbstoff imbibiert.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden aus den verschiedensten Stellen des in Formol gehärteten Organs Stücke in Celloidin eingebettet, wobei besonders auf die kleinen Knötchen Wert gelegt wurde. Die Färbung geschah hauptsächlich mit den üblichen Kernfarben — Hämatoxylin und Alaunkarmin —, außerdem wurden noch angewandt die VAN GIESON'sche und HEIDENHAIN'sche Methode, die WEIGERT'sche Fibrinfärbung und die WEIGERT'sche Elastinfärbung und die üblichen Hämosiderinreaktionen.

Die großen Knoten stellen sich mikroskopisch zum größten Teile als Blutkoagula dar. Es finden sich große Fibrinmengen, teils in Form feinster Netze, teils als dicke Balken sich darstellend, oft so angeordnet, daß die letzteren sich durchflechtend alveolenartige Hohlräume zwischen sich lassen, in denen dann das feine Netzwerk ausgespannt ist. An anderen Stellen ist das Bild mehr das eines geschichteten Thrombus: Lagen von Fibrin und solche von morphologischen Blutelementen wechseln miteinander ab. Die roten Blutkörperchen sind stellenweise gut erhalten, häufig auch mehr oder weniger sekundär verändert und zerfallen. Dementsprechend findet sich an einzelnen Stellen körniges hämatogenes Pigment. Die weißen Blutkörperchen sind sowohl diffus in den Blutkoagula verteilt, weiter finden sich auch größere Anhäufungen mit oft starkem sekundärem Zerfall, wodurch es zur Bildung von großen mit Hämatoxylin sich dunkel färbenden Massen kommt. Im Zentrum der großen Knoten ist von Tumorzellen oft überhaupt nichts nachzuweisen; hier und da trifft man einzelne oder mehr in Gruppen und Strängen zusammenliegende Elemente von bald mehr runder, bald mehr länglicher, im allgemeinen unregelmäßiger Form, mit meist stark sich tingierendem Kern. — An der Peripherie der großen Knoten treten die Tumorzellen mehr in den Vordergrund. Im Gegensatz zu den zentralen Partieen zeigt hier die Geschwulst meist eine deutlicher ausgeprägte Architektur, wie eine solche auch den kleinen Herden eigen ist: Es finden sich hier runde oder mehr längliche Bluträume, die von Tumorgewebe umgeben sind (Taf. XIX Fig. 1). Dieses grenzt in einer Anzahl der Präparate direkt an die Bluträume, eine engere Wandung lassen dieselben hier nicht erkennen. Das Tumorgewebe zeigt eine Zusammensetzung aus den verschiedensten Zellgebilden, dieselben sind im allgemeinen von bedeutender Größe, ihre Form ist eine sehr verschiedene. Die Mehrzahl bilden rundliche oder polygonale Gebilde mit großen meist rundlichen oder mehr zerknitterten Kernen, die sich intensiv färben, und mäßig breitem hellem Protoplasmaleib, andere Elemente haben mehr spindelförmige Gestalt und einen länglichen Kern. Die Färbbarkeit des letzteren ist meist eine sehr intensive, nur selten treten Zellen mit blassen Kernen dazwischen auf. Weiter finden sich noch Zellen von ganz auffallender Größe und mannigfaltigster Form: mehr runde Gebilde mit großem, ganz intensiv gefärbtem Kern und verhältnismäßig schmalem Protoplasmasaum, andere mehr längliche oder auch ganz unregelmäßig geformte Elemente. Die größten Gebilde gleichen mehr einem Zellkonglomerat, als einem einzelnen Zellindividuum: Eine Gruppe von Kernen, die in einzelnen hell, in anderen dunkel gefärbt sind und mehr oder weniger miteinander verschmelzen können, liegen in einer unregelmäßig begrenzten, oft mit Fortsätzen versehenen großen Protoplasmamasse. In einzelnen derselben sind kleine Hohlräume nachweisbar. Dazwischen finden sich in großer Anzahl rote Blutkörperchen

unregelmäßig zerstreut zwischen den Tumorzellen liegend. Ebenso trifft man fast überall dazwischen mehr oder weniger Leukocyten.

Bei der Untersuchung der kleinen Knötchen zeigt eine große Anzahl den eben beschriebenen Bau, in anderen erscheint das Tumorgewebe, das die Bluträume begrenzt, mehr aus platteren, spindelförmigen Elementen zu bestehen, und endlich finden sich Knötchen, in denen die Bluträume eine besondere Wand besitzen (Taf. XIX Fig. 2): wir finden sie hier begrenzt von platten, langen, endothelartigen Zellen mit dunklen Kernen. Die einzelnen Zellen sind kaum deutlich voneinander abzugrenzen, vielmehr bilden sie einen schmalen zusammenhängenden Protoplasmastreifen, in den die Kerne eingelagert sind. An einigen Stellen sieht man feine, sprossenartige Gebilde in die Blutmasse einragen und da entweder frei endend, oder an einer anderen Stelle wieder mit dem Endothelbelag verschmelzend. Größere solcher endothel- resp. plasmodialen Balken, die zwei kavernöse Räume voneinander trennen, sind wohl als die komprimierte ursprüngliche Scheidewand dieser Räume aufzufassen. — Nach außen von dem Endothelbelag findet sich ein Gewebe, in dem große, helle polygonale Zellen mit hellen bläschenförmigen Kernen auftreten. Unter ihnen finden sich zahlreiche in den verschiedensten Stadien der mitotischen Kernteilung. Außerdem enthält es noch Gebilde mit dunklen Kernen, die eine eigenartige Anordnung zeigen. Zum Teil haben sie die Form von langen Spindeln, oft in fadenartige Fortsätze auslaufend und miteinander zusammenhängend. Auf diese Art bilden sie oft lange fadenartige Gebilde. Meist jedoch ist ihr Bau ein komplizierter: sie zeigen verzweigte, sternförmige Formen und hängen durch breitere oder schmälere Fortsätze zusammen. Sie stellen so ein plasmodiales Netzwerk von unregelmäßiger Gestaltung dar, dessen Balken bald dicker, bald auch fadendünn erscheinen (Taf. XIX Fig. 4). Manche der an den Knotenpunkten liegenden Elemente haben eine bedeutende Größe und großen dunklen Kern. Das Maschenwerk ist nur an einzelnen Stellen deutlich ausgeprägt, da die großen hellen polygonalen Zellen sonst überall dazwischen lagern. Da wo diese weniger vorhanden, tritt das Netzwerk deutlicher hervor, und es sind die Maschenräume hier entweder leer, oder aber, was häufiger der Fall, sie enthalten rote Blutkörperchen. Außer diesen Maschenräumen finden sich auch mit platten Endothelien ausgekleidete röhrenförmige Räume, die das Bild der Kapillaren geben. An einer Stelle sieht man, wie eine solche mit Blut gefüllte Kapillare in einen größeren Maschenraum einmündet, resp. aus einem solchen hervorgeht. — Zwischen diesen verschiedenen Gebilden finden sich überall zerstreut Wanderzellen, von denen einzelne rote Blutkörperchen aufgenommen haben. — Das Blut in den kleinen kavernösen Räumen ist meist gut erhalten, einzelne Fibrinfäden sind zwischen den Blutkörperchen ausgespannt.

Selten trifft man endlich auch Knötchen, die fast ausschließlich

aus blutgefüllten, endothelausgekleideten Räumen bestehen, also direkt das Bild des Kavernoms geben. An einzelnen Stellen erscheinen die Zellen oft höher, und gehen an wieder anderen direkt in ein kleines Tumorknötchen über.

Was das Verhalten des Tumors zu seiner Nachbarschaft betrifft, so ist vor allem sein Verhalten zu der Gallenblase, in die ja ein höckeriger Knoten hineinragt, von Interesse. Dieser Knoten besteht mikroskopisch auch größtenteils aus Blutgerinnsel und enthält viel nekrotische Partieen. Am Rande finden sich dann Tumorzellen, die etwas kleiner als sonst im Tumor sind, diffus eingelagert in Gerinnselmasse, stellenweise auch hier die erwähnten syncytialen Maschenwerke bildend oder auch das Bindegewebe der Umgebung der Gallenblase diffus durchsetzend, gleichsam infiltrierend bis dicht an die Wand der Gallenblase heran. An einer Stelle kann man den Durchbruch durch die Wand verfolgen. Die Bindegewebsschicht ist unterbrochen, wie auseinandergesprengt, und Tumorzellen sind dazwischen gelagert. Die Mucosa der Gallenblase zeigt hier ebenfalls Veränderungen, man kann eine Wucherung der Drüsenschläuche nachweisen — stellenweise ist es zur cystischen Erweiterung derselben gekommen —, an einigen Stellen findet man in der Tiefe der bindegewebigen Wand Drüsenschläuche, die so zwischen den Tumorzellen liegen. Ein Übergang von Drüsen in Tumorgewebe kann jedoch nicht nachgewiesen werden; vielmehr unterscheiden sich die Charaktere der Zellen immer ziemlich scharf voneinander.

Die Abgrenzung der Tumorknoten in der Leber ist etwas verschieden, jedoch meist eine scharfe. Selten bildet ein Bindegewebsstreifen die Grenze zwischen Tumor und Lebergewebe. Wir haben es hier wohl mit Gewebe der GLISSON'schen Kapsel — das überhaupt vermehrt ist —, weniger mit einer Geschwulstmembran zu tun, die durch entzündliche Reaktion in der Umgebung entstanden ist, wenn dies auch nicht direkt auszuschließen ist. — Meist grenzt direkt Tumor- an Lebergewebe. Letzteres zeigt dann das Bild hochgradigster Kompression: die Leberzellbalken lassen keine Zwischenräume zwischen sich, verlaufen konzentrisch zu der Geschwulst, sind sehr verschmälert, abgeplattet, die Leberzellen in die Länge gezogen.

An einzelnen Knoten ist die Abgrenzung keine scharfe, und es ist zu einem infiltrierenden Einwachsen in die Nachbarschaft gekommen, wie es in der Umgegend der Gallenblase der Fall ist. Man sieht dann oft reihenförmig die dunklen Tumorzellen zwischen die Leberzellen vordringen und trifft oft in großer Entfernung von dem Tumor einzelne Zellen und Gruppen von solchen zwischen normalem Lebergewebe eingelagert. Auch in dem Bindegewebe der Leber findet an einzelnen Stellen ein Fortwuchern der Tumormassen statt. Man sieht dann entweder das Bindegewebe diffus durchsetzt von den verschiedensten Zellformen, in denen die großen mit den dunklen Kernen oft vor-

wiegen (Taf. XIX Fig. 3), oder die Tumorzellen benutzen mehr die Lymphspalten als Weg, so daß dieselben oft stark erweitert und mit Tumormassen ausgefüllt sind. — Auch die Blutbahn wird zur Verschleppung benutzt: an wenigen Stellen läßt sich in einer Vene ein Geschwulstthrombus nachweisen.

Die Leber selbst zeigt, außer den erwähnten Zuständen der Kompression, stellenweise hochgradige Stauung und ferner Imprägnation mit Gallenfarbstoffen. Das interacinöse Bindegewebe ist stellenweise verdickt und zeigt kleinzellige Infiltration, besonders um die Blutgefäße und Gallengänge. Letztere sind ebenfalls gewuchert, an einzelnen Stellen ganz bedeutend, ein Zusammenhang oder gar ein Übergang in Tumorgewebe ist nirgends nachzuweisen. An einigen Gängen ist es infolge der Kompression zur Dilatation gekommen mit starker Anhäufung von Galle in denselben. — Die Leberkapsel ist an den Stellen, wo die Knoten direkt unter ihr liegen, oft infiltriert und verdickt. —

Ehe wir über das Wesen dieses eigenartigen Tumors ein bestimmtes Urteil abgeben können, müssen wir zunächst untersuchen, welche der in der Literatur niedergelegten Tumoren unserem Falle gleichen, resp. ihm ähnlich sind.

Hier muß zunächst eine Gruppe von Tumoren berücksichtigt werden, die in ihrem makroskopischen und mikroskopischen Verhalten manches mit unserem Tumor gemein hat, es ist dies das sog. „Sarcome angioplastique“.

Die Angaben der Literatur über diese noch sehr umstrittene Geschwulstform sind außerordentlich spärliche, nur in der französischen Literatur sind einige Fälle beschrieben.

Der Name Sarcome angioplastique rührt von Malassez und Monod her, die 1878 in einer Arbeit „Sur les tumeurs à Myéloplaxes“ eine genaue Beschreibung von drei Tumoren geben: 1. Cancer hématode du testicule, 2. Epulis. Forme vasculaire, 3. Epulis. Forme fibreuse, und noch analoge Befunde in anderen Tumoren erwähnen, ohne sie genauer zu beschreiben. Bei Fall I fanden sich große Metastasen in den Lymphdrüsen, ferner in der Leber, Milz und den Lungen. Die Hodengeschwulst des 27 jährigen Mannes war zusammengesetzt aus rundlichen käsigen Massen, die durch Bindegewebs- und gefäßhaltige Züge voneinander getrennt und vom Hodengewebe vollständig abgeschlossen waren. Mikroskopisch konnte der starken Degeneration wegen über den Hodentumor nichts Sicheres festgestellt werden. Von den anderen Tumoren interessiert uns hauptsächlich der der Leber. Es fand sich hier „un certain nombre de tumeurs arrondies du volume d'un pois à celui d'un marron. A la coupe elles ont l'aspect de cavités remplies de végétation entremêlées de caillots sanguins“. Mikroskopisch ist besonders wichtig das Auftreten eigenartiger „Riesenzellen“, die große protoplasmatische Massen von verschiedenster Form vorstellen und mit-

einander zusammenhängen, oft dünne anastomosierende Fäden bildend, oder auch dickere kürzere. Form und Anordnung der Kerne ist sehr wechselnd. In dem bald mehr homogenen, bald mehr getrübten Protoplasma finden sich kleinere und größere Vakuolen, in denen zum Teil rote Blutkörperchen eingeschlossen sind. Diese Gebilde erinnern nach Malassez und Monod sehr an das „vasoformative Netz“ von Ranvier, wenn sie auch durch ihren Protoplasmareichtum sich von diesem unterscheiden. Dies soll daher kommen, daß der Prozeß der Gefäßbildung hier nicht ganz perfekt ist. Die riesenzellenartigen Gebilde stellen somit unentwickelte Gefäße dar, und man könnte sie analog den „Epitheliums metatypiques“, d. s. Zellen, die in Epithelien sich finden und, ohne ihren richtigen Epithelcharakter erreicht zu haben, hypertrophiert sind, „vaisseaux metatypiques“ nennen. Ob diese Gebilde unabhängig von den präexistenten Gefäßen oder ob sie durch Abspalten der präexistenten embryonalen Gefäße entstehen, lassen sie unentschieden, beide Arten der Entstehung sind wohl vorhanden.

Das zweite Präparat, eine bohnengroße Epulis, war von dunkelroter Farbe, sehr gefäßreich, „le tissu est constitué, en majeur partie, par les cellules dites fibro-plastiques. — — — Les capillaires sont nombreux; en certains points, ils sont si volumineux qu'ils ont l'aspect de sinus et parfois si rapprochés qu'on croirait avoir affaire à un angiome“. Die riesenzellenartigen Gebilde sind sehr reichlich, sie haben teils Beziehung zu den Gefäßen: Einige liegen in mit Endothel ausgekleideten und mit Blut gefüllten Räumen — bald mit der Wand im Zusammenhang, bald auch ganz frei, was wohl durch die Schnittrichtung zu erklären ist — andere liegen außen in der Nachbarschaft dieser Bluträume, entweder direkt an sie angrenzend oder durch eine Endothelschicht von ihnen getrennt. Teils haben die „Riesenzellen“ auch gar keine Beziehung zu den Gefäßen und liegen in das fibrosarkomatöse Gewebe eingelagert. Ihr Protoplasma ist granuliert und enthält oft Vakuolen, in denen sich rote Blutkörperchen finden können, „prolongements, vacuoles et cavités sanguines rappellent les vaisseaux en voie de développement“. Deshalb fassen sie auch diesen Tumor als ein Sarcome angioplastique auf.

Der dritte Tumor zeigt fibrosarkomatösen Habitus mit Einlagerung von Riesenzellen, die eventuell Ausläufer und kleine Vakuolen haben können und manchmal mit Kapillaren in Beziehung stehen.

Ein weiterer Fall wird von Carnot et Marie mitgeteilt. Es handelt sich um einen Hodentumor mit Metastasen in Lunge und Leber. Der Hodentumor, der meist käsig zerfallen war, so daß die makroskopische Diagnose auf Tuberkulose gestellt wurde, stellte sich mikroskopisch als Mischgeschwulst dar: karcinomatöse, sarkomatöse und fibröse Partieen, dazwischen auch die eigentümlichen Riesenzellen. Die Knoten in der Lunge waren bis kindskopfgroß. „Toutes ces tumeurs présentaient des caractères identiques. Elles sont rouges et ressemblent à une coagu-

lation sanguine." In der Leber „les petites tumeurs sont rouges, fermes et striées comme coagulation sanguin. Les grosses tumeurs montrent un ramollissement de leur partie centrale et une tendence à former des cavités remplies de détritus brun foncé". In diesen Tumoren finden sich massenhaft die eigenartigen riesenzellenartigen Gebilde von MALASSEZ und MONOD.

Bei der Diskussion zu diesem Fall in der Société anatomique glaubt PILLIET, daß man alle Übergänge finden könne zwischen dem gewöhnlichen Kavernom und dem wirklichen Sarcome angioplastique.

DOPTER teilt weiter einen Befund von Hoden- und Lebertumor mit. Der orangegroße Tumor des Hodens bestand mikroskopisch aus großen runden Zellen, die durch eine amorphe Zwischensubstanz voneinander getrennt waren. Von den großen „Riesenzellen" war nichts nachzuweisen. Die Leberknoten, die makroskopisch entweder gelblich oder mehr oder weniger hämorrhagisch aussehen, zeigen mikroskopisch verschiedene Bilder: Die kleinen gelblichen Tumoren sind wie der Hodentumor aus globozellulären Elementen zusammengesetzt, manche in dichten Gruppen, „semblant acquéris une individualité propre". — In den hämorrhagischen Knoten treten außerdem noch auf: „Les myeloplaxes et des vastes lacs sanguins." Die „Riesenzellen" sind wie die von MALASSEZ und MONOD beschriebenen, vielkernige und vielgestaltige Protoplasmamassen mit Vakuolen und ev. roten Blutkörpern in denselben. Sie sollen durch das Verschmelzen vieler einkerniger Zellen entstehen. Ferner fanden sich außer den Gefäßen noch sinusartige Räume, die hauptsächlich am Rand der Knoten sitzen und mit roten Blutkörpern und abgelösten Geschwulstzellen angefüllt sind. Meist sind die Hohlräume durch Fibrinfäden netzartig durchkreuzt, manchmal liegt auch die Fibrinmasse konzentrisch angeordnet, wie es in sackförmigen Aneurysmen der Fall ist. Die Riesenzellen stehen mit den Blutlakunen oft in Verbindung und bilden einen Teil der Wand derselben.

Ein weiterer Fall ist von BRAULT mitgeteilt. Dieser fand bei der Sektion einer Frau die Leber durchsetzt von zahlreichen Tumoren, von denen einer „sans doute primitive" von enormer Ausdehnung und von braunroter Farbe ist. Die anderen sehr zahlreichen mandarinen- bis orangegroßen Tumoren sind von der Farbe und Konsistenz der Fibrinthromben in Aneurysmen, nur an der Peripherie von mehr hellroter Farbe. Dieses Nebeneinander von Fibrin und anderen Blutbestandteilen soll zum Unterschied von den Angiomen, bei denen sich nur reines Blut findet, charakteristisch für das Sarcome angioplastique sein. — Außerdem fanden sich noch sekundäre Knoten in Drüsen, dem Magen, der Milz und den Lungen. Dieselben zeigen analogen Bau. Mikroskopisch enthält das Tumorgewebe außer kleinen polyedrischen Zellen die großen protoplasmatischen Massen mit umfangreichem Kern, Vakuolen usw., wie der MALASSEZ u. MONOD'sche Tumor.

Dies sind, wie ich glaube annehmen zu dürfen, die einzigen Arbeiten, die Fälle von Sarcome angioplastique beschreiben und dies als eine besondere eigenartige Geschwulstform aufstellen. In den letzten Jahren haben nun eine Anzahl Autoren diese Fälle kritisch nachgeprüft und sind zu einem anderen Schluß über das Wesen der beschriebenen Tumoren gekommen.

Wlassow hat, angeregt durch die referierten Arbeiten, die Hodentumoren der Sammlung des pathol. Instituts zu Moskau mikroskopisch geprüft und konnte vier analoge Geschwülste nachweisen, die er in einer Arbeit „Über die Patho- und Histogenese des sog. Sarcome angioplastique“ beschreibt. Seine Untersuchungen führen ihn zu einer anderen Deutung dieser Geschwulstform. Er glaubt, daß die wesentliche Eigenart der Malassez und Monod'schen Tumoren nicht in der funktionellen — vasoformativen und angioplastischen — Eigenschaft der eigentümlichen Riesenzellen liegt, sondern in der morphologischen Identität derselben mit den syncytialen Elementen des Chorions und ferner in der charakteristischen peripheren Lagerung zu den einkernigen Tumorzellen, zu denen sie sich verhalten wie das Syncytium zu den Langhans'schen Zellen. Daß diese Geschwulstzellen hinsichtlich ihrer Genese als Chorionepithelien zufzufassen seien, zu dieser Annahme glaubt Wlassow nicht berechtigt zu sein, da er in dem Hodentumor nur Bestandteile zweier Keimblätter nachweisen konnte, es sich also nicht um ein Embryom nach Wilms handeln könne. Er faßt das sog. Sarcome angioplastique als ein Epithelioma sui generis des Hodens auf, das sich aus nicht völlig differenziertem Epithel der embryonalen Drüsenkanälchen entwickelt hat, und schlägt dafür den Namen: „Epithelioma syncytiomatodes testiculi“ vor.

Bei einer derartigen Auffassung des „Sarcome angioplastique“ berücksichtigt offenbar Wlassow nicht, daß es sich bei den Fällen der französischen Autoren gar nicht ausschließlich um Tumoren des Hodens handelt, so im Falle Brault, bei dem bei einer Frau sich Tumoren in Leber, Lunge und Drüsen fanden, ferner in der Arbeit von Malassez und Monod, die ja den Namen Sarcome angioplastique einführten und auch zwei Epulis als typische derartige Geschwülste beschreiben.

Nach Wlassow haben noch andere Autoren den Malassez und Monod'schen Tumor bezüglich seiner Histogenese nachgeprüft. Diese sind zu dem Schluß gekommen, daß die Ähnlichkeit der Tumorelemente mit solchen des Chorionepithels nicht eine rein äußerliche sei, sondern daß sie auch bezüglich ihrer Genese diesen analoge Gebilde und somit die Tumoren als Chorionepitheliome aufzufassen seien.

Ich komme hiermit zu einer weiteren Geschwulstform, die wir bei der differential-diagnostischen Betrachtung unseres Tumors berücksichtigen müssen.

Das Chorionepitheliom gehört bekanntlich zu den Tumoren, über dessen Histogenese die Ansichten der Autoren sehr variiert haben und z. T. heute noch variieren, was aus der reichen Nomenklatur: „Chorionepitheliom“, „Syncytiom“, „syncytiales Karcinom“, „Deciduom“, „Sarcoma deciduocellulare“, „Blastoma deciduo-chorioncellulare“ usw. hervorgeht. Die Ansichten, daß es sich um ein Sarkom der Decidua (Saenger) oder um eines des Uterus handle, das schon vor der Schwangerschaft bestanden und durch dieselbe seinen Charakter geändert hat (Veit), sind wohl von den meisten Autoren jetzt verlassen, und hauptsächlich durch die Marchand'schen Untersuchungen ist es festgestellt, daß die Geschwulst durch Wucherung der beiden epithelialen Elemente der Chorionzotten — den Langhans'schen Zellen und dem Syncytium — entsteht. Wichtig ist, daß in atypischen Formen oft das Bild bedeutend an das eines Sarkoms erinnert. Man kann dann Stellen finden, wo „Syncytium sowohl wie Langhans'sche Zellen, unter nahezu völliger Verwischung der die beiden Formen charakterisierenden Merkmale sich zu größeren und kleineren, vielgestaltigen, rundlichen, langgestreckten, spindeligen, ein- und mehrkernigen Zellgebilden umwandeln“ (Borst). Diese Veränderungen sollen nach den Autoren durch eine Spaltung der syncytialen Massen unter Bildung von riesenzellenartigen Gebilden zustande kommen, wodurch die Geschwulst das Bild eines polymorphzelligen, Riesenzellen enthaltenden Sarkoms gibt.

Als gutes Beispiel, wie schwierig oft die Differentialdiagnose zwischen Sarkom resp. Endotheliom und Chorionepitheliom ist, sei auf einen Fall von Rosthorn verwiesen.

Bei einer 28jährigen Frau wurde ein kirschgroßer Tumor der Scheide excidiert. Auf dem Durchschnitt zeigt derselbe ein markiges Zentrum, das makroskopisch an Sarkomgewebe erinnert, um dieses befindet sich außerordentlich weiches Gewebe, welches einer zerwühlten Blutmasse gleicht. Die Patientin ging unter hemiplegischen Erscheinungen zugrunde. Bei der Sektion fanden sich im Gehirn rote Knoten, die auf dem Durchschnitt ein deutlich maschiges Gewebe erkennen lassen, dessen Hohlräume prall mit flüssigem oder geronnenem Blut gefüllt sind. Weiter war die linke Nebenniere in einen Tumor umgewandelt, der ähnlichen Bau zeigte, und weitere Knoten fanden sich in der Leber und dem Mesenterium, endlich fand sich noch im Uterusfundus ein 2,8 cm dicker Geschwulstknoten, aus einem hyalin aussehenden glänzenden Gewebe bestehend, mit Lücken und rundlichen Räumen, die mit blutgerinnselartigen Massen ausgefüllt waren. Mikroskopisch besteht der Scheidentumor in der Hauptmasse aus geronnenen Blutmassen, nur die zentralen Teile enthalten Geschwulstgewebe mit charakteristischer Struktur. Man sieht hier ein System von verschieden weiten Bluträumen, dessen Wandungen von Syncytium der verschiedensten Ausdehnung und Form ausgekleidet sind, indes dasselbe Alveolen und strangartige Anhäufungen von gleichartigen Geschwulstzellen umgrenzt. Das Syncytium bildet oft ein Balkenwerk mit vakuolenartigen Räumen, oft erscheint es mehr endothelartig mit schmalen Kernen, oft sind letztere auch groß, riesenhaft und in Degeneration begriffen. Außerdem finden sich noch hellere Elemente mit gleichförmigem

Kern, ihre Zelleiber sind meist nicht scharf voneinander abgegrenzt. — Die anderen Tumoren zeigen analogen Bau, meist tritt hier der hämorrhagische Charakter mehr in den Vordergrund. — Die Deutung dieser Tumoren ist nach ROSTHORN schwer, man könnte wohl die Diagnose auf Chorionepitheliom stellen, doch besteht auch Ähnlichkeit mit gewissen Endotheliomen. „Einzelne der pathologischen Anatomen werden für die Diagnose „Endotheliom" eintreten, andere ein „Chorionepitheliom" diagnostizieren." —

Zu der Gruppe der Chorionepitheliome nun das Sarcome angioplastique zu rechnen, geben neuere Untersuchungen den Anlaß. Es sind dies einmal die Arbeiten über die metastatischen Chorionepitheliome ohne Geschwulstbildung an der Stelle der Eiansiedelung und zweitens die Beobachtungen über chorionepitheliomartige Wucherungen in Hodenteratomen.

Was zunächst die ersten Arbeiten betrifft, so haben zuerst SCHMORL und PICK Geschwülste vom Typus der Chorionepitheliome in der Scheide nachweisen können, ersterer nach einer normalen Geburt, letzterer nach einer Blasenmolenschwangerschaft. Später ist dann eine größere Anzahl analoger Veröffentlichungen erfolgt, so daß ZAGOJANSKI-KISSEL bereits 17 Fälle aus der Literatur zusammenstellen konnte, wozu noch Fälle von DAVIS u. HARRIS und neuerdings von BUSSE kommen. In Bezug der Entstehung dieser Geschwülste nehmen nur wenige Autoren an, daß es sich um eine Metastase einer im Uterus primären Geschwulst handelt, die ausgestoßen oder zurückgebildet ist, die meisten Autoren glauben, daß die Tumoren sich aus der autonomen Proliferation embolisch verschleppten Chorionepithels entwickelt haben. — Die meisten der beobachteten derartigen Geschwülste haben ihren Sitz in der Vagina, doch kommen auch Metastasenbildungen in anderen Organen des Körpers vor, wie bei dem SCHMORL'schen Fall in Lungen, Nieren, Darm und Leber. Die letztere ist seltener der Sitz der Knoten; außer dem erwähnten Fall noch bei dem Falle von FIEDLER, wo sich ein kindskopfgroßer Tumor des Lobus Spigelii fand, ferner im Falle von LINDFORS und dann von DAVIS und HARRIS. Stets waren hierbei in ausgebreitetem Maße auch in anderen Organen Geschwulstknoten vorhanden, ein Fall bei dem allein in der Leber sich die Geschwulst fand, existiert in der Literatur nicht. — Zu diesen metastatischen Tumoren ohne Primärtumor möchte RISEL auch den zitierten Fall von BRAULT zuzählen, bei dem sich, wie erwähnt, außer dem erwähnten Lebertumor Knoten in Lunge, Magen und Lymphdrüsen fanden.

Die zweiten Arbeiten — Über Chorionepitheliome in Hodentumoren — stammen alle erst aus den letzten Jahren. SCHLAGENHAUFER hat als erster einen Hodentumor mit Metastasen in Lunge, Schilddrüse und rechter Niere mitgeteilt und beschrieben, von dem er glaubt mit Sicherheit annehmen zu müssen, daß es sich um eine derartige Geschwulstbildung handele. Er führt das Vorkommen derselben in Teratomen auf

fötale Eihüllen zurück, die bei der Entstehung des Teratoms mitgewirkt haben sollen. Durch Wucherung des Epithels dieser Eihüllen oder von Rudimenten von solchen, sollen die chorionepitheliomartigen Gebilde entstanden sein. Auf dem Karlsbader Kongreß, wo SCHLAGENHAUFER zuerst über diesen Fall berichtete, hob bei der Diskussion v. RECKLINGHAUSEN hervor, daß oft Endothelzellen und ihre Derivate, besonders bei dem Endothelkrebs, manche typischen Zellenverhältnisse der Chorionepitheliome zeigen „namentlich Riesenzellen und Syncytien, sowie auch die sehr wechselnde Größe der benachbarten Zellen". Er denkt deshalb an „die Möglichkeit, daß die diskutierten, so auffälligen Zellanordnungen der sog. Chorionepitheliome aus metaplastischen Wucherungen des Endothels hervorgehen könnten, wenigstens nicht immer von Eihüllen oder irgendwelchen Chorionzotten der Geschlechtsdrüsen herzustammen brauchen". SCHLAGENHAUFER betont, daß die Behauptung öfters aufgestellt werde, daß in Karcinomen und Sarkomen chorionepitheliomartige Bildungen vorkämen, an der Hand eines Präparats sei sie aber nie bewiesen worden.

Als analoge Fälle aus der Literatur faßt SCHLAGENHAUFER den referierten MALASSEZ und MONOD'schen Tumor, weiter den von der englischen Chorionepitheliomkommission nachgeprüpften Fall KANTHACK's und einen von LANGHANS in der „Deutschen Chirurgie" beschriebenen Hodentumor auf.

Von zwei weiteren hierher gehörigen Fällen macht SCHMORL bei der Diskussion auf dem Karlsbader Kongreß kurz Mitteilung, weiter berichtet hier BOSTROEM über einen eigentümlichen Fall: Eine kleine Geschwulst, die aus dem Gehirn eines ca. 30jähr. Mannes exstirpiert war, zeigt mikroskopisch „in jeder Beziehung dasjenige Bild, wie wir es bei dem Chorionepitheliom finden". Nach einiger Zeit starb der Patient. „Bei der Sektion fanden sich eine umfangreiche Geschwulst in den retroperitonealen Lymphdrüsen und äußerst zahlreiche Metastasen in der Lunge, Leber und Niere, die makroskopisch und mikroskopisch die größte Übereinstimmung mit einem Chorionepitheliom zeigten. In den Geschwülsten fanden sich keine anderen Gewebselemente. Die Hoden waren normal." Eine genauere Beschreibung dieses interessanten Falles ist bis jetzt nicht erfolgt.

Von Interesse für uns ist auch die Mitteilung von ALBRECHT, der Gelegenheit hatte „in einem Teratom der Leber eine ziemliche Anzahl von langen verzweigten Gängen zu sehen, welche von einem streckenweise dem Chorionepithel sehr ähnlichen, auch gelegentlich auf kurzen Höckern und Zotten aufsitzendem Epithel ausgekleidet waren. Für dieses Epithel ist kaum eine andere Abstammung als aus dem Exoderm denkbar". — Weitere Fälle von Chorionepitheliombildung in Hodentumoren geben STEINHAUS (der Fall kam nicht zur Sektion) und jüngst v. HANSEMANN, der der Ansicht ist, „daß es keine andere

Geschwulst gibt, die so vollständig für die makroskopische Beobachtung, wie ein Gemisch alter und frischer Gerinnsel aussieht, wie das Chorionepitheliom". In der Leber fanden sich in seinem Falle mehrere bis walnußgroße Knoten. Ebenso fanden sich bei einem Falle von STEINERT Metastasen in der Leber, die zum Teil aus Geweben der drei Keimblätter bestanden. Außerdem fanden sich im rechten Leberlappen dunkle bis tief rotschwarz gefärbte Knoten von Kirsch- bis Eigröße. Neben den dunkleren Partieen zeigen sie auch hellere Flecke, an einer Stelle kommt durch Abwechselung dunkler und heller Streifen eine schalige Zeichnung zustande. Besonders die zentralen Teile gleichen mehr einer geronnenen Masse als einem Gewebe. Schon nach dem makroskopischen Bilde kam der Gedanke an eine chorionepitheliomartige Bildung auf. Mikroskopisch bestand die Hauptmasse aus mächtigen Blutmengen in verschiedenen Stadien der Gerinnung und der Degeneration des Blutfarbstoffes. „Frisches unverändertes Blut, ausgelaugte, farblose Fibrinmassen, große Leukocytenanhäufungen charakterisieren diese Verhältnisse. Die eigentlichen Geschwulstteile treten quantitativ zurück. Das „typische" Nebeneinander sicher unterscheidbar syncytialer und LANGHANS'scher Zellen findet sich nirgends." Es fanden sich aber syncytiale Protoplasmamassen in den wunderlichsten Formen mit riesigen, sonderbar gestalteten, dunkel tingierten Kernen, teils in Form von zusammenhängenden Bändern, teils findet sich auch eine „Auflösung" der protoplasmatischen Gebilde in kleine Platten und einzelne Zellen, die sich regellos, vereinzelt oder in Haufen, meist an der Peripherie der Blutmassen, scheinbar frei in ihnen oder hineingewandert ins Lebergewebe finden. Erheblich erweiterte Kapillaren sind nicht nachweisbar.

Endlich hat RISEL in seiner Arbeit „Über das maligne Chorionepitheliom" zwei Fälle von Hodenteratomen mit chorionepitheliomartigen Wucherungen, resp. Metastasen von solchen Tumoren genauer beschrieben. Er glaubt auch sicher annehmen zu dürfen, daß die Fälle von Sarcome angioplastique hierher gehören, ebenso wie die vier Fälle von WLASSOW, die dieser nicht als Teratom auffassen zu dürfen glaubte, weil er nur Bestandteile zweier Keimblätter in ihnen nachweisen konnte. Bezüglich der Genese weicht er von der Ansicht SCHLAGENHAUFER's ab, denn während dieser glaubt, daß sie aus Eihüllen hervorgehen, ist er der Ansicht, „daß sie nur eine Erscheinungsform des die verschiedensten Gebilde — — — produzierenden fötalen Ektoderms sind".

In seinem Falle I handelt es sich um einen operativ entfernten teratoiden Hodentumor, bei dem an den verschiedensten Stellen ganz regellos zerstreut chorionepithelartige Wucherungen zwischen anderen Formationen sich finden.

Mehr interessiert uns hier Fall II: „Verbreitete chorionepitheliomartige Metastasen eines Hodentumors (Teratom?)." Bei der Sektion eines Mannes, dem vor 2—3 Monaten der rechte Hoden wegen einer

Geschwulst exstirpiert worden war, finden sich neben hämorrhagisch aussehenden Geschwulstknoten im retroperitonealen Gewebe und einem Thrombus in der Vena cava inferior „zahlreiche Geschwulstmetastasen vom Aussehen frischer oder etwas älterer Blutcoagula in beiden Lungen und der Leber".

Auf die letztere muß ich etwas näher eingehen.

Die Knoten der Leber, die in der Umgebung der Vena cava inferior in größerer Menge liegen, zeigen auf dem Durchschnitt ein etwas ungleichmäßiges Aussehen, ihre Peripherie besteht aus dunkelroten an Blutcoagula erinnernden Massen von graurötlicher oder bräunlichroter Farbe. Gegen das Lebergewebe grenzen die Knoten ziemlich scharf ab.

Mikroskopisch wird die Hauptmasse stets von einer Gerinnungsmasse gebildet, die an der Peripherie mehr hämorrhagischen Charakter besitzt, während die zentralen Partieen aus fibrinartigen Massen bestehen. Am Rand findet sich meist eine Zone, in der sich innerhalb frischer Blutextravasate erhaltenes Geschwulstgewebe findet. Es finden sich hier bei einem größeren Knoten innerhalb der Blutcoagula einzelne, im ganzen rundliche Zellhaufen, die aus den verschiedensten Zellelementen bestehen. Die Hauptmasse bilden kleine polygonale Zellen mit hellerem Protoplasma von mäßiger Breite und meist ziemlich dunklem rundlichem Kern. Diese Zellnester sind umgeben von einem schmalen Saum kürzerer oder längerer hin und wieder auch etwas verästelter, dunkel gefärbter schmaler Protoplasmastreifen, in dem sich hier und da Vakuolen finden und die verschiedensten Kerne eingelagert sind. — „Ganz regellos eingestreut kommen zwischen den kleinen einkernigen Zellen auch dunklere Zellklumpen zum Vorschein, die meist größer sind, und mehrere, oft übereinander liegende unregelmäßig geformte Kerne besitzen, die vielfach in Degeneration begriffen, wie gequollen aussehen, z. T. intensiv gefärbt, an anderen Stellen aber wieder sehr blaß sind." Die Zellhaufen sind nicht überall so regelmäßig gestaltet. Man findet auch in den Blutmassen Zellkomplexe von verschiedenster Form und Größe, in denen die genannten unregelmäßigen Zellformen bei weitem überwiegen. „Hin und wieder trifft man auch große Bluträume an, die von einem dünnen Zellbelag ausgekleidet sind, der von vielkernigen Protoplasmastreifen oder den isolierten dunklen, einkernigen Formen gebildet wird." In die das Zentrum bildenden Gerinnungsmassen ragen an mehreren Stellen lockere Züge von isolierten Zellen hinein. — Am Rande der Knoten sind die Leberkapillaren sehr weit eröffnet, in weite Bluträume umgewandelt. Die Leberzellen sind auseinander gewichen, Geschwulstelemente schieben sich zwischen sie vor. In der Nachbarschaft der Knoten findet man in Gefäßen Pfröpfe von Geschwulstelementen.

„An dem stellenweise etwas verbreiterten Pfortaderbindegewebe finden sich Bilder, die manchmal ganz außerordentlich an die von der Invasion der ektodermalen Zellen in die Decidua erinnern." Man sieht hier ganz diffus zerstreut, mitunter sehr dicht, große unregelmäßige Zellen mit ganz enormen Kernen von verschiedenstem Aussehen. Diese Zellen sind wohl aus den benachbarten kleinen Geschwulstherden in das Pfortaderbindegewebe eingewandert.

Für Risel steht es außer Zweifel, daß die Geschwulstmetastasen durch Wucherungen chorioepithelialer Natur entstanden sind. Das makroskopische und das mikroskopische Verhalten spreche dafür, wenn

auch „Zellformen, welche mit dem Chorionepithel in seiner normalen eigenartigen Anordnung identisch sind, nur relativ spärlich vorhanden sind“. Die Hauptmasse machen „die Übergangsformen aus, die in ihrem Aussehen den größten Schwankungen unterliegen“. Auch ihr Verhalten gegen die Umgebung, ihre Neigung ganz diffus in diese einzuwandern, in die Gefäße einzudringen und die Beziehungen zur Fibrinbildung haben sie mit chorionepithelialen Zellen gemein.

Kehren wir nun zu unserem Tumor zurück und sehen, wie er sich zu den besprochenen Geschwulstformen verhält. — Fassen wir zunächst das Chorionepitheliom ins Auge, so ist nicht zu leugnen, daß unser Tumor an das Bild dieser Geschwülste in vielen Punkten erinnert, und daß er manches bes. mit den Lebertumoren, bei denen ich deshalb etwas länger verweilte, gemein hat. Einmal ist sein makroskopisches Verhalten — die rundlichen Knoten gleichen mehr Blutcoagula als irgend einer Gewebsmasse — ganz das typische des Chorionepithelioms. Die „thrombusartigen hämorrhagischen Gerinnungsmassen“ werden ja als ein „Produkt der eigentümlich zerstörenden Wirkung der Geschwulstelemente auf die mütterlichen Gefäße“ aufgefaßt (Risel). Auch im mikroskopischen Bilde tritt die oft auffallende Ähnlichkeit mit der Choriongeschwulst in die Augen, einmal das Vorherrschen der Blut- und Fibrinmassen, die ja auch mit einer spezifischen Wirkung der Chorionzotten in Zusammenhang gebracht wurden; ferner auch das Verhalten der Geschwulstelemente selbst. Die zwei typischen Bestandteile des Zottenepithels können wir nicht direkt nachweisen, doch ist dies ja auch, wie erwähnt, in vielen Chorionepitheliomen, besonders in den Metastasen von solchen, nicht der Fall. Man findet wohl aber in Menge kleine kubische Zellen mit hellem Protoplasma und ferner massenhaft große Gebilde mit dunklem Kern, oft enorme „Riesenzellen“ mit bald hellem, bald dunklem Kernhaufen und miteinander zusammenhängende syncytiale Gebilde usw. — kurz Zellformen, wie sie in den beschriebenen nicht typischen Fällen von Chorionepitheliom ganz analog auftreten können, wie ja aus den referierten Fällen zur Genüge hervorgeht, so daß ich, um Wiederholungen zu vermeiden, auf die mikroskopischen Befunde unseres Falles und die der referierten hinweisen kann. Auch das Verhalten dieser verschiedensten Zellformen zu den Blutmassen und zu ihrer Umgebung erinnert ebenfalls sehr an das der Chorionepitheliome. So sehen wir die diffuse Einwucherung in das Leberbindegewebe (Taf. XIX Fig. 3), die so sehr „an die Invasion der ektodermalen Zellen in die Decidua erinnern“. Auch in Bluträumen liegen oft Geschwulstmassen, nur selten lassen sie sich allerdings in größeren Gefäßen nachweisen.

So haben wir im makroskopischen und mikroskopischen Verhalten unseres Tumors zahlreiche Punkte, die uns veranlassen könnten, unseren Tumor ev. für ein Chorionepitheliom zu halten.

Und trotzdem glaube ich, daß es mit aller Bestimmtheit auszuschließen ist, daß unser Tumor ein Chorionepitheliom ist!

Wie wäre der übrige Sektionsbefund damit zu vereinbaren? Wir müßten annehmen, daß es sich um eine isolierte Lebermetastase handelt. Derartige Fälle sind, wie oben bemerkt, noch nie beobachtet, stets finden sich die Metastasen außer in der Leber noch in den verschiedensten anderen Organen. Doch wenn wir auch eine isolierte Lebermetastase für möglich hielten, wo soll der Primärtumor sitzen? Wir haben es mit einem männlichen Individuum zu tun, um eine Metastase ohne Primärtumor kann es sich also nicht handeln. Es könnte nur die Metastase eines Hodenteratomchorionepithelioms vorliegen. Eine genaue makroskopische oder gar mikroskopische Untersuchung der Testes ist allerdings in unserem Falle nicht vorgenommen worden, dieselben wurden bei der Sektion nicht herausgenommen, weil keine Veranlassung dazu vorhanden war. Doch wird mit Sicherheit angegeben, daß eine Vergrößerung oder irgendwelche sonstige Veränderung der Genitalien nicht zu bemerken war, und auch während der klinischen Beobachtung waren keinerlei Veränderungen nachzuweisen. Es ist deshalb wohl mit Sicherheit auszuschließen, daß ein Hodentumor vorhanden war, und metastatische Chorionepitheliome ohne Geschwulstbildung in den Genitalien sind doch wohl beim Manne nicht möglich!?

So können wir wohl schon aus diesem Grunde ausschließen, daß wir es hier mit einem Chorionepitheliom zu tun haben, und bestärkt werden wir darin noch, wenn wir versuchen die mikroskopischen Befunde histogenetisch zu verwerten, wobei wir — wenigstens mit einiger Sicherheit — zu einem bestimmten Schluß über das Wesen des Tumors kommen.

Vorher müssen wir jedoch das Verhältnis unseres Tumors zu dem ausführlicher behandelten S a r c o m e a n g i o p l a s t i q u e kurz besprechen.

Wir haben gesehen, daß spätere Autoren diese Geschwulstform mit Sicherheit zu den Chorionepitheliomen gerechnet haben, und es ist nun die Frage, ob wir nicht das Sarcome angioplastique, das ja in vielen Punkten unserem Tumor gleicht, auch seinem Wesen nach als ein Analogon von diesem aufzufassen haben. Dies erscheint mir wahrscheinlich, doch möchte ich nicht wagen, es bestimmt zu behaupten und damit auszuschließen, daß die genannten Tumoren Chorionepitheliome sind. Andrerseits glaube ich aber auch nicht mit Bestimmtheit die Ansicht der betreffenden Autoren als die einzig richtige annehmen zu dürfen, denn unser Tumor mahnt entschieden zur Vorsicht, alle Geschwülste, die morphologisch an Chorionepitheliome erinnern, auch genetisch als solche aufzufassen. Ob bei kritischer Prüfung alle „Chorionepitheliome“ der Literatur als solche bestehen bleiben, lasse ich unentschieden.

Versuchen wir nun über das Wesen unseres Tumors ins Klare zu kommen.

Von großer Wichtigkeit ist offenbar die Berücksichtigung der Bilder, wie wir sie in den kleinsten Knötchen sehen. — Bei den großen Tumoren tritt hinter den ausgedehnten Blutmassen das eigentliche Tumorgewebe zu sehr in den Hintergrund. — Wir sehen in diesen, wohl die Anfangsstadien vorstellenden Knötchen Bluträume, die manchmal mit deutlichem Endothel ausgekleidet sind; es lassen sich Stellen finden, die, wie im mikroskopischen Befund betont, ganz das Bild von Kavernomen geben. An anderen Stellen sind die endothelausgekleideten Räume mehr oder weniger von Tumormassen umgeben, in denen sich die beschriebenen verschiedensten Zellgebilde nachweisen lassen. Weiter finden wir Stellen, an denen eine Auskleidung der Bluträume mit besonderem Endothel nicht mehr vorhanden ist. Die Tumormasse grenzt direkt an die Blutmasse. Endlich tritt uns ein Durcheinander von Blutmassen und Tumorzellen entgegen, wie in den großen Knoten, an denen wir eine bestimmte Architektur nicht mehr nachweisen können. — Was nun die Tumorzellen selbst betrifft, so gleichen die schmalen, spindelförmigen, oft miteinander verschmolzenen und mit dunklen Kernen versehenen Gebilde den Formen, wie wir sie sonst bei gewucherten Endothelien anzutreffen gewohnt sind. Wir dürfen sie deshalb auch wohl als Abkömmlinge des Endothels auffassen. Schwieriger ist eine Deutung der hellen kubischen Zellen und der verschiedensten anderen Formen, wie wir sie hier finden. Doch wenn wir uns erinnern, daß ja die Endo- und Perithelien sehr häufig bei Tumorbildungen die verschiedensten Formen annehmen können, daß überhaupt eine metaplastische Umwandlung des Endothels eine sehr häufige Erscheinung ist, nicht nur bei Neubildung, sondern auch bei entzündlichen Vorgängen, wo selbst Umwandlungen in Cylinderzellen vorkommen (Lubarsch, Pollack), so werden wir auch diese Zellformen von den Endo- und Perithelien ableiten dürfen. Dasselbe gilt auch für die Riesenzellen und syncytienartigen Gebilde, auf deren häufiges Auftreten bei Endothelkrebs ja auch v. Recklinghausen aufmerksam gemacht hat. Die großen „Riesenzellen" entstehen wohl durch ein Verschmelzen der kleinen Zellformen, und z. T. haben wir es hier mit degenerierenden Elementen zu tun. Es sind dies wohl Gebilde, für die Bonnet den Namen Symplasma vorgeschlagen hat, d. h. Elemente, die durch Quellung, Verwischung der Zellgrenzen und intensive Färbung als Vorstufen der Histolyse anzusehen sind. — So können wir wohl alle in unserem Tumor auftretenden Zellelemente als Abkömmlinge von Endo- resp. Perithelzellen auffassen, und der Tumor wäre demnach als ein Hämangiosarkom anzusehen. Da die Wucherung der Tumorzellen in den Anfangsstadien stets nach außen von den Bluträumen vor sich geht und eine Ausfüllung derselben mit Tumormassen nicht zu beobachten ist, so sind wir wohl berechtigt, den Tumor als durch

Wucherung des Perithels entstanden anzunehmen, ihn somit als Peritheliom aufzufassen. — Auf diese Art lassen sich alle Charaktere des Tumors — besonders auch das Vorkommen der Blutmassen — am besten erklären, während für eine andere Auffassung der histogenetischen Entstehung keine Anhaltspunkte vorhanden sind. Mit Gallengängen, Leberzellen, Bindegewebszellen besteht nirgends ein Zusammenhang, auch das Verhältnis zur Gallenblase, das auf den ersten Blick den Verdacht eines infiltrierenden Karcinoms aufkommen lassen könnte, ist leicht so zu erklären, daß es hier zu einem Einbruch des Tumors in die Gallenblase gekommen ist, wozu noch eine sekundäre Wucherung der Gallenblasendrüsen kommt, deren reichliches Vorkommen und Lagerung in der Tiefe übrigens auch mit dem Vorhandensein von Gallensteinen in Beziehung stehen kann (Müller). — Eigentümlich ist, daß der Tumor aus der Wand von kavernösen Hohlräumen sich entwickelt hat. Denn die Bluträume dürfen wir wohl nicht als durch sekundäre Ektasie entstanden auffassen, sondern als das Primäre, wie aus den Stellen hervorgeht, an denen wir das Bild des Kavernoms mit den Anfängen der Geschwulstbildung haben. — Wie weit die Kavernome kongenital entstanden, ob sie von selbständigen Keimen (Ribbert) oder von den bestehenden Gefäßen aus sich entwickelt haben, das läßt sich in unserem Falle nicht entscheiden.

Einen analogen Tumor konnte ich in der Literatur nicht finden. Unter den von mir an anderer Stelle zusammengestellten als primäre Lebersarkome aufzufassenden Tumoren finden sich elf Fälle von wahrscheinlichem Angiosarkom. Teleangektatische Sarkome sind die von Israel, Henschen und Peyser, Riesenzellenbildung ist beobachtet von v. Kahlden, de Vecchi, Peyser, Bramwell, de Haan und Steinhaus, in dem letzteren Falle fanden sich im Zentrum der Tumorknoten außerdem große Protoplasmaklumpen zwischen Fibrin, Blutkörpern, Detritus etc.

Fassen wir zum Schluß das Resultat unserer Untersuchung kurz zusammen:

Der gefundene primäre Tumor der Leber, der makroskopisch als hämorrhagischer Knoten imponiert und im mikroskopischen Bilde viele Punkte mit dem Chorionepitheliom gemein hat, hat in histogenetischer Beziehung mit dieser Geschwulstform gar nichts zu tun, es handelt sich vielmehr um ein Hämangiosarkom, resp. Peritheliom, das aus Kavernomen seine Entwicklnng genommen hat.

Herrn Geh. Rat J. Arnold sage ich auch an dieser Stelle meinen Dank für das fördernde Interesse, das er dieser Abhandlung entgegen gebracht hat.

Heidelberg, April 1904.

Literaturverzeichnis.

Albrecht, Diskussion zu Schlagenhaufer's Vortrag „Über das Vorkommen chorionepitheliomartiger Wucherungen etc.", Verhandlungen der Deutschen pathol. Gesellschaft, Karlsbad 1902.
Bonnet, Beiträge zur Embryologie des Hundes, Anatom. Hefte 1903.
Borst, Choriongeschwulst. Die Lehre von den Geschwülsten, Wiesbaden 1902.
Bostroem, Diskussion zu Schlagenhaufer's Vortrag „Über das Vorkommen chorionepitheliomartiger Wucherungen etc.", Verhandluugen der Deutschen pathol. Gesellschaft, Karlsbald 1902.
Bramwell, B., und Leith, A case of enorm. prim. sarcom of the liver, Edinburgh med. Journ. 1896, Lancet 1897.
Brault, Sarcomes angioplastiques, Cornil et Ranvier's Manuel d'histologie pathol. 3. Aufl. 1901.
Busse, Über Chorionepitheliome, die außerhalb der Placentarstelle entstanden sind, Virch. Arch. 174.
Carnot et Marie, Sarcome angioplastique, Bullet. de la soc. anat., Paris 1898.
Davis u. Harris, Syncytioma malignum etc., American journal of obstetric. 1900.
Dopter, Sur un cas de sarcome angioplastique, Arch. de méd. expériment. Bd. XII 1900.
Fiedler, Beitrag zur Kenntnis der syncytialen Tumoren, Diss., Kiel 1900.
de Haan, Prim. Angiosarcoma alveol. multiplex der Leber etc., Diese Beiträge 1903.
v. Hansemann, Chorionepitheliom beim Manne, Zeitschr. für Geburtshilfe u. Gynäk. Bd. 51.
Henschen, Prim. cyst leverkraefta hos en 14 Ars flecka, Upsala laecare. foerhand. 87.
Israel, Operation eines primären Lebersarkoms, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
v. Kahlden, Über das primäre Sarkom der Leber, Diese Beiträge 1897.
Langhans, Histologie des Sarkoms des Hodens, Deutsche Chirurgie Lief. 50b 1887.
Lindfors, Ref. im Centralblatt für Gynäkologie 1901 p. 501 u. 557.
Lubarsch, Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre, Arbeit. aus dem hygien. Institut Posen 1901.
Malassez et Monod, Sur les tumeurs à myeloplaxes, Archiv. de physiol. 1878.
Marchand, Über die sog. „decidualen" Geschwülste usw., Monatsschr. für Geburtsh. u. Gynäkol. 1895.
—, Über das maligne Chorionepitheliom, Zeitschrift f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 39.
Marx, Über das primäre Sarkom der Leber, Centralbl. f. path. Anat. XV 11.
Müller, Zur pathologischen Bedeutung der Drüsen in der menschlichen Gallenblase, Diss., Kiel 1895.
Peyser, Ein Fall von Angiosarkom der Leber und des Magens, Diss., München 1893.
Pick, Von der gut- und bösartigen Blasenmole, Berl. klin. Woch. 1897.
Pollak, Beiträge zur Metaplasiefrage, Arbeit. aus dem hyg. Institut, Posen 1902.
v. Recklinghausen, Diskussion zu Schlagenhaufer's Vortrag, Verhandl. d. Deutsch. path. Gesellschaft, Karlsbad 1902.
Risel, Über das maligne Chorionepitheliom, Arbeit. aus dem path. Institut Leipzig 1903.
v. Rosthorn, Ein Beitrag zur Lehre vom Chorionepitheliom, Beiträge z. Geburtsh. u. Gynäk. 1903.
Saenger, Über Sarcoma uteri deciduocellulare, Archiv f. Gynäk. Bd. 44.
Schlagenhaufer, Zwei Fälle von Tumoren des Chorionepithelioms, Wiener klin. Woch. 1899.
—, Über das Vorkommen chorionepitheliom- und traubenmolenartiger Wucherungen in Teratomen, Wiener klin. Woch. 1902 und Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellschaft, Karlsbad 1902.
Schmorl, Demonstration eines syncytialen Scheidentumors, Verbandl. d. Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Braunschweig 1897.
Steinert, Über die embryoïd. Geschwülste der Keimdrüsen und über das Vorkommen von chorionepitheliomartigen Bildern in den Tumoren, Virch. Arch. 174.
Steinhaus, Über chorionepitheliomartige Wucherungen beim Manne, Wiener med. Woch. 1903.
—, Sarcoma magnifusocell. multiplex hepatis etc., Centralbl. f. path. Anat. 1900.
Veit, Deciduoma malignum, Handbuch d. Gynäkologie III 2 I 1899.
Virchow, Über Metaplasie, Sein Archiv Bd. 97.

de Vecchi e Guerrini, Due casi di sarcoma primitivo del fegato, Riforma medica Ann 17 1901.

Wlassow, Über die Patho- und Histogenese des sog. „Sarcome angioplastique“, Virchow's Archiv 169 1902.

Zagojanski-Kissel, Über das primäre Chorionepitheliom außerhalb des Bereichs der Eiansiedelung, Arch. f. Gynäk. Bd. 67 1902.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XIX.

Fig. 1. Randpartie eines größeren Tumorknotens. Blutmassen umgeben von Tumorgewebe, das die verschiedensten Zellformen besitzt. Besonders auffallend die großen riesenzellartigen Gebilde.

Fig. 2. Kleiner Geschwulstknoten. Bluträume, die von Endothel ausgekleidet sind, das in höhere Zellformen übergeht und stellenweise syncytial erscheint. Nach außen Geschwulstgewebe, mit hauptsächlich hellen epithelartigen Elementen und dunkleren mehr länglichen Formen.

Fig. 3. Einwucherung von Geschwulstmasse von der Peripherie eines Knotens in das interacinöse Bindegewebe. Gallengangswucherung mit Dilatation. Diffuse Verteilung der meist dunklen, sehr großen Geschwulstelemente in dem Bindegewebe.

Fig. 4. Syncytiales Maschenwerk bei starker Vergrößerung.

Berichtigungen.

p. 269 Zeile 6 von oben lies: „Arion“ statt „Ascaris“.

p. 307 letzte Zeile muß es in dem Satze „Ebenso kann man beweisen usw.“ heißen: „daß die Speichelsekretion“ statt „die innere Pankreassekretion“.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei), Naumburg a. S.

Fig. 1.

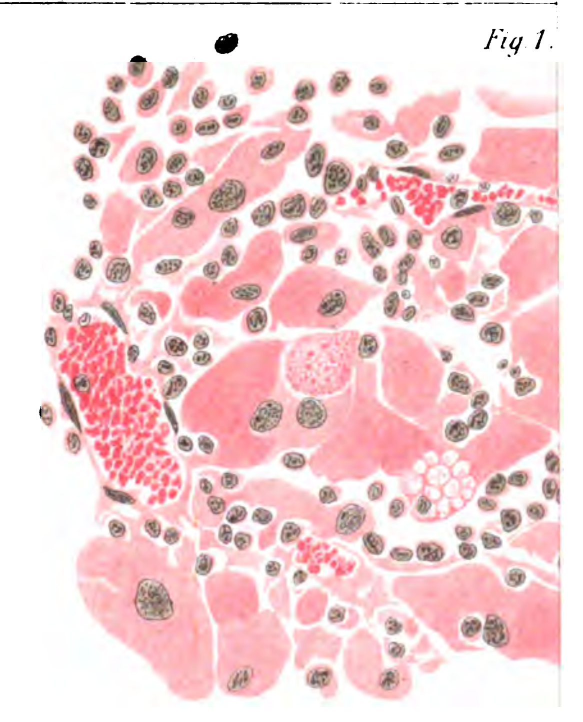
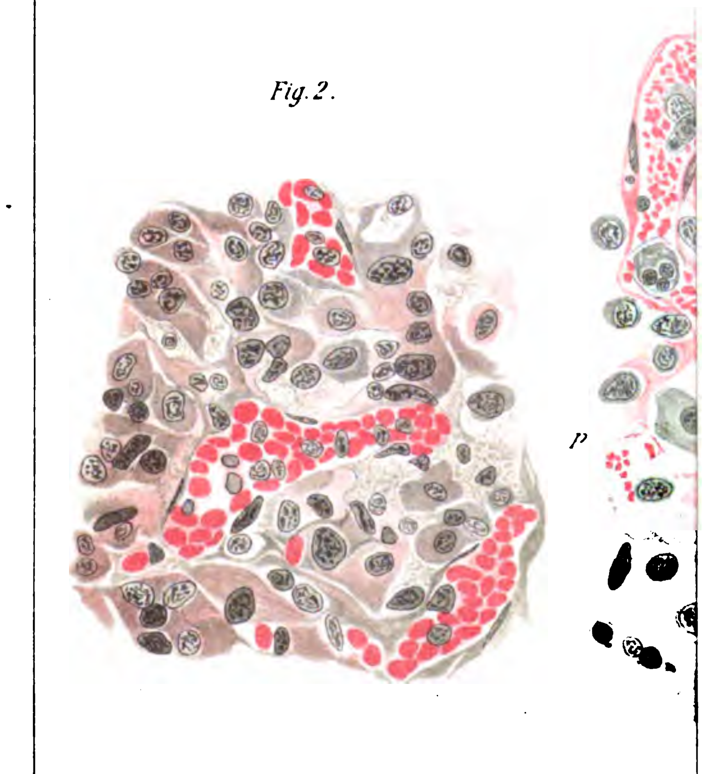


Fig. 2.



Karakascheff, Nebennieren.
H. Tamm del.

Verl. v. Gustav Fischer, ...

Fig. 1.

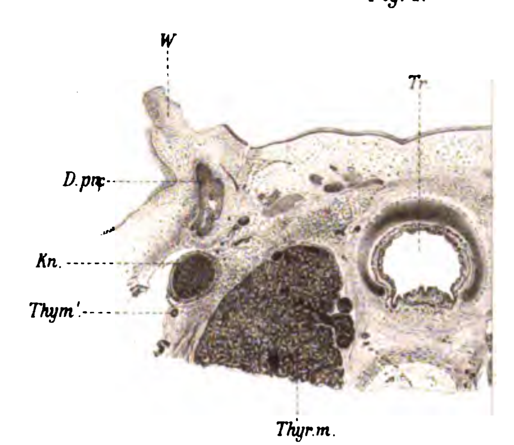
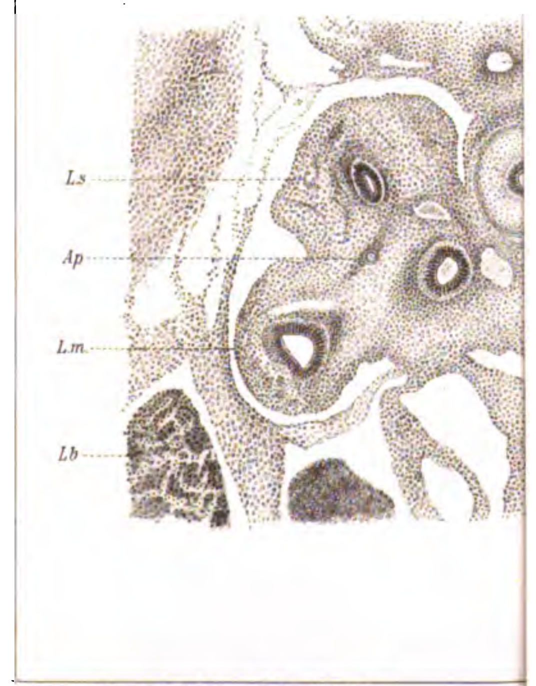
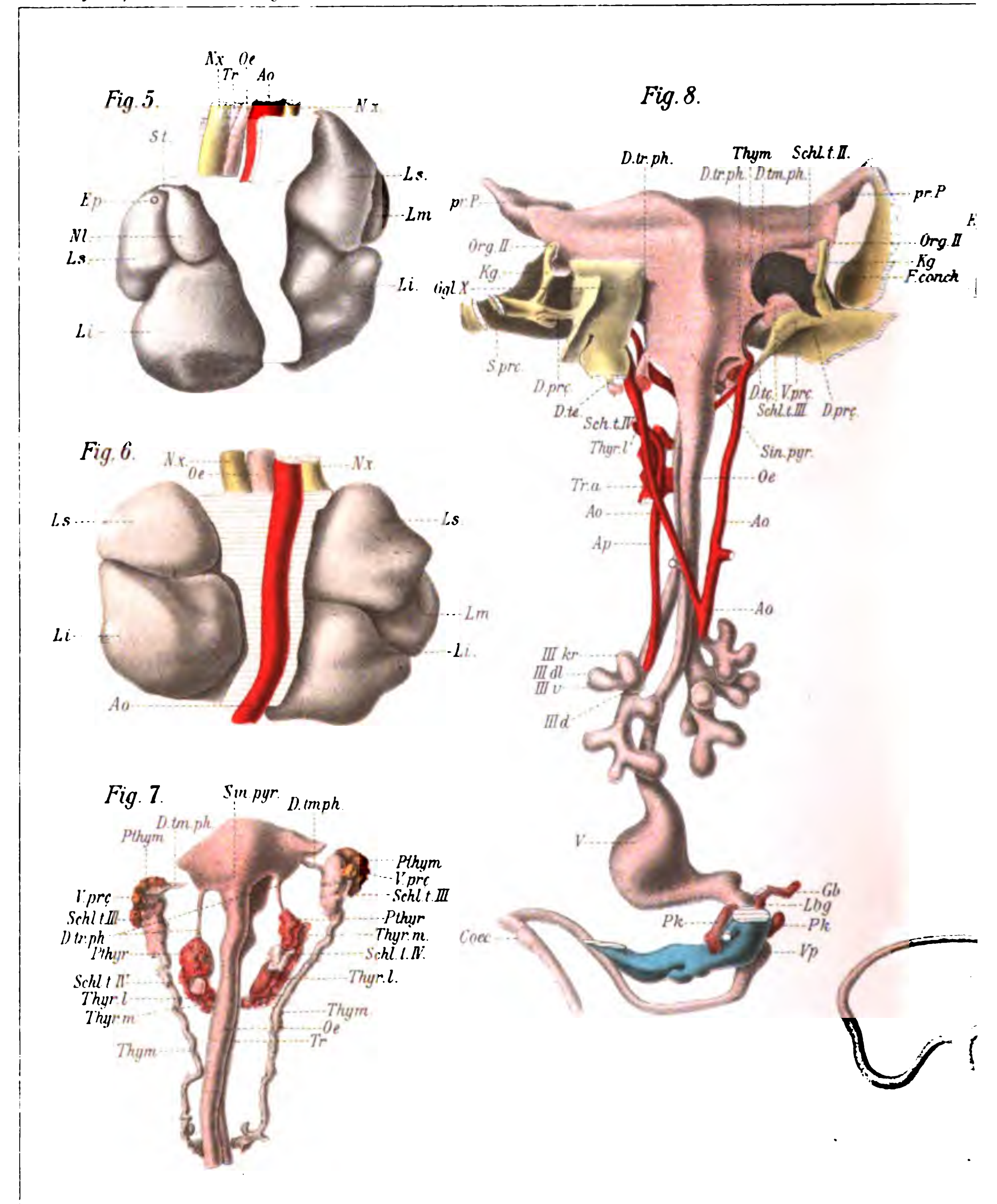
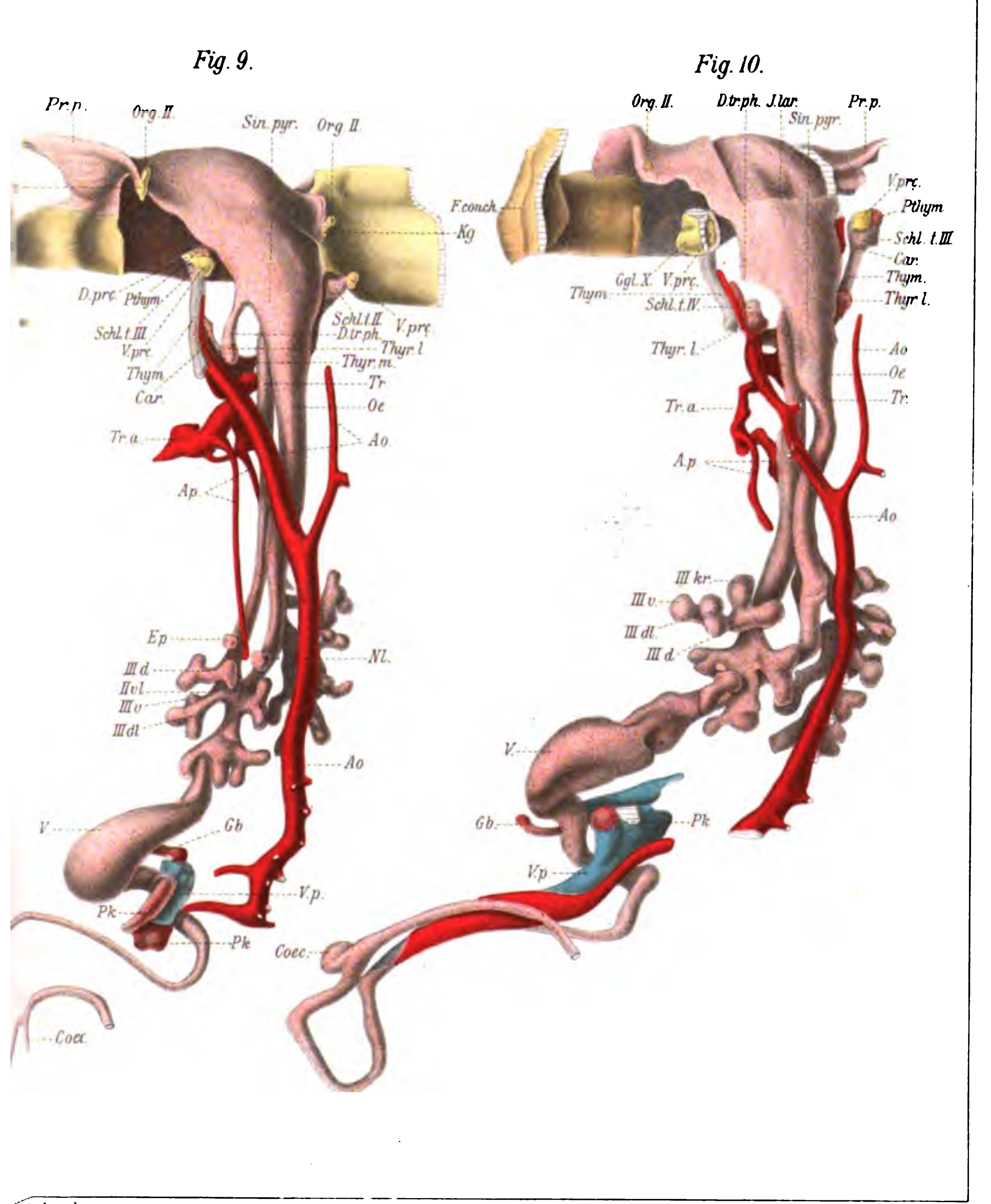


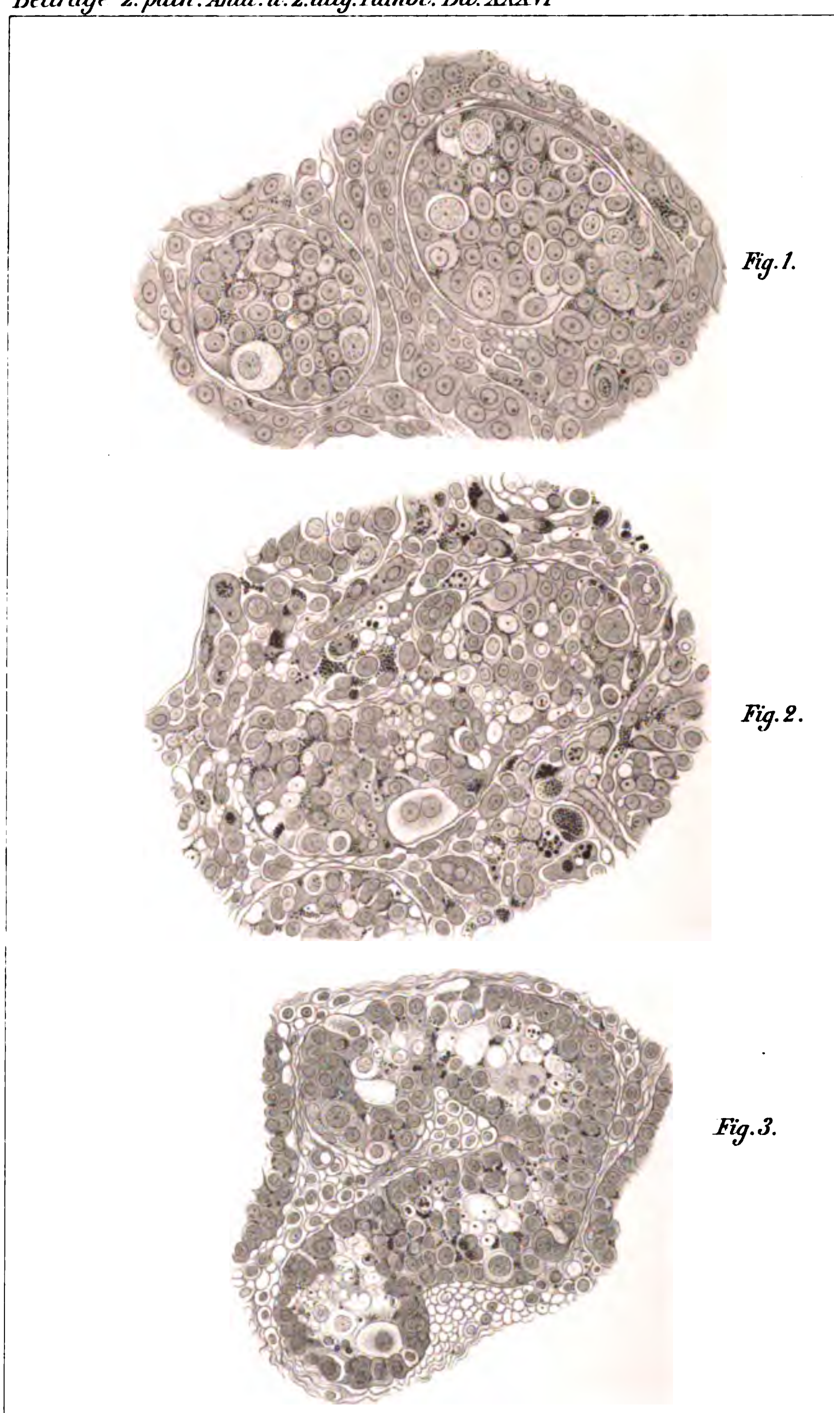
Fig. 3.




Fig. 5.
Nx
Oe
Tr
Ao
St.
Ep
Nl
Ls.
Li
Lm
Fig. 6.
Fig. 7.
Sin. pyr.
D. tm. ph.
Pthym
V. prc
Schl. t. III
D. tr. ph.
Pthyr
Schl. t. IV
Thyr. l.
Thyr. m.
Thym
Fig. 8.
D. tr. ph.
Schl. t. II.
pr. P
Org. II
Kg
F. conch
Ggl. X
S. prc.
D. prc.
D. tc.
Sch. t. IV
Thyr. l.
Tr. a.
Ap
III kr
III dl
III v
III d
V
Coec
Pk
Gb
Lbg
Vp

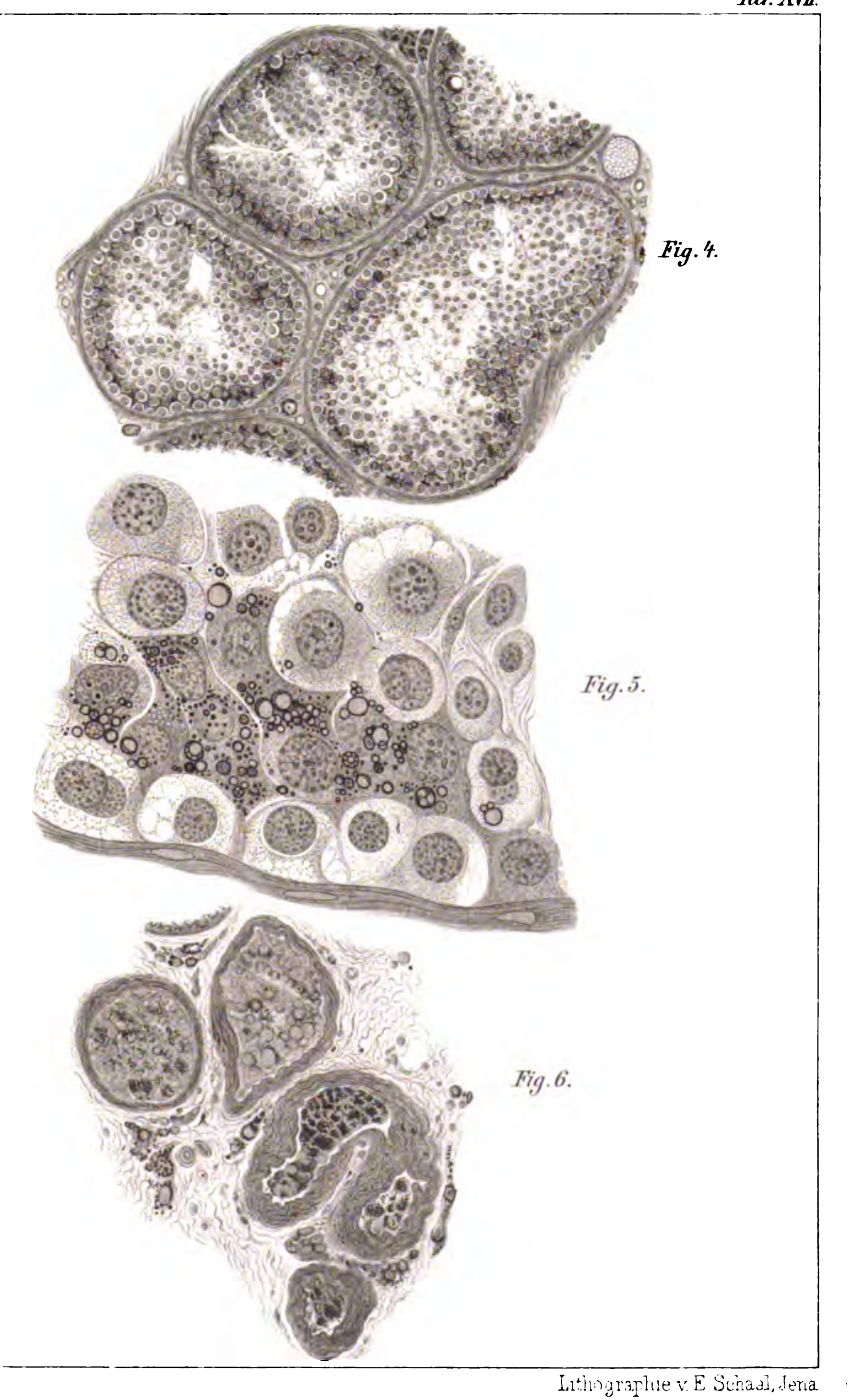


Fischer. Jena.
Lith. Anst. v. J. Arndt, Jena.

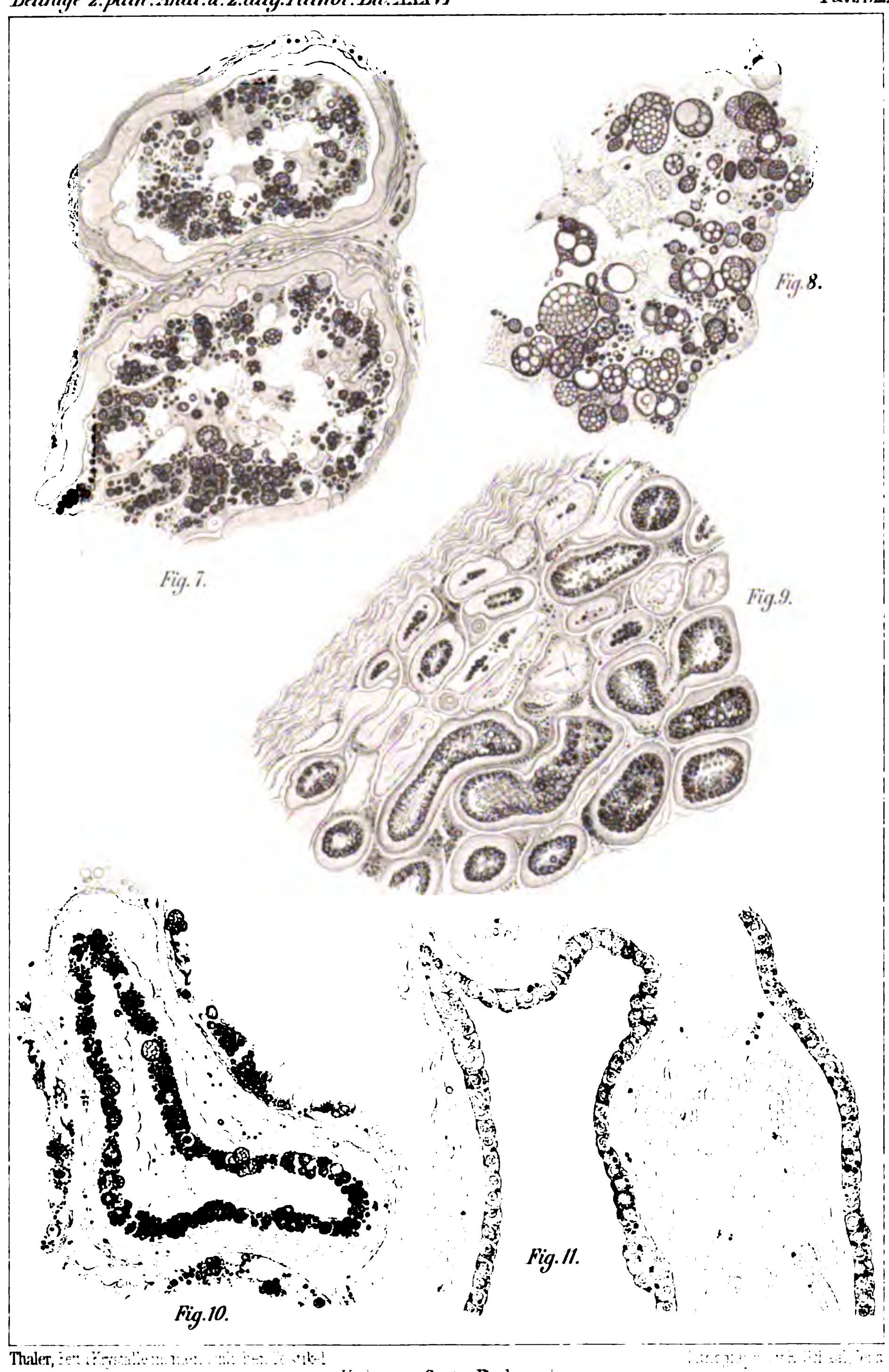


Thaler, Fett u. Krystalle im menschlichen Testikel.

Verlag von **Gustav F**

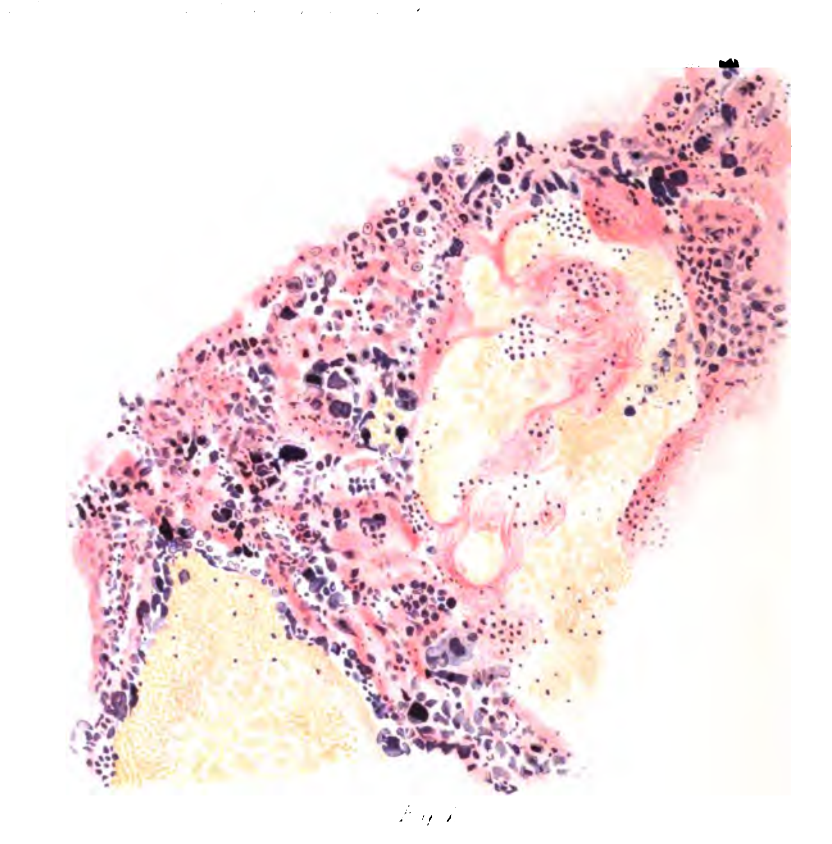


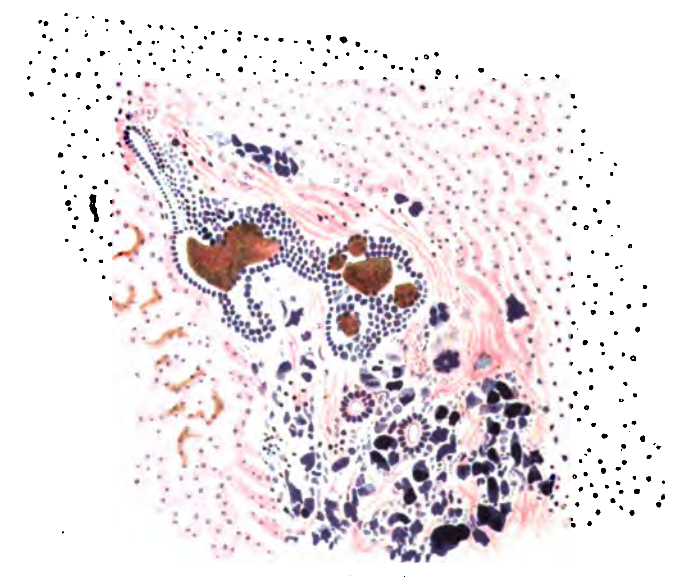
...scher in Jena.
Lithographie v. E. Schaal, Jena.



Thaler, [illegible]

Verlag von Gustav Fischer in Jena









Beiträge

zur

pathologischen Anatomie

und zur

allgemeinen Pathologie.

Herausgegeben

von

Prof. Dr. **Aschoff** in Marburg, Prof. Dr. **v. Baumgarten** in Tübingen, Prof. Dr. **Bendz** in Lund, Prof. Dr. **Bollinger** in München, Prof. Dr. **Bostroem** in Gießen, Prof. Dr. **Chiari** in Prag, Prof. Dr. **Eppinger** in Graz, Prof. Dr. **Ernst** in Zürich, Prof. Dr. **Foà** in Turin, Prof. Dr. **C. Golgi** in Pavia, Prof. Dr. **Griffini** in Genua, Prof. Dr. **Hauser** in Erlangen, Prof. Dr. **Homén** in Helsingfors, Prof. Dr. **Klebs** in Hannover, Prof. Dr. **Klemensiewicz** in Graz, Prof. Dr. **Löwit** in Innsbruck, Prof. Dr. **Lustig** in Florenz, Prof. Dr. **Marchand** in Leipzig, Prof. Dr. **Martinotti** in Bologna, Prof. Dr. **Nauwerck** in Chemnitz, Prof. Dr. **Neumann** in Königsberg i. Pr., Prof. Dr. **R. Paltauf** in Wien, Prof. Dr. **O. Pertik** in Budapest, Prof. Dr. **Podwyssozki** in Odessa, Prof. Dr. **Reddingius** in Groningen, Prof. Dr. **Ribbert** in Göttingen, Prof. Dr. **Schottelius** in Freiburg i. Br., Prof. Dr. **Schmorl** in Dresden, Prof. Dr. **Spronck** in Utrecht, Prof. Dr. **Stilling** in Lausanne, Pros. Dr. **Stroebe** in Hannover, Prof. Dr. **Thoma** in Magdeburg-Sudenburg, Prof. Dr. **Tizzoni** in Bologna, Prof. Dr. **Weichselbaum** in Wien, Prof. Dr. **Ziegler** in Freiburg i. Br.

redigiert von

Dr. E. Ziegler,

Professor der patholog. Anatomie und der allgem. Pathologie in Freiburg i. Br.

Sechstes Supplementheft.

Inhalt: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Pest. Von Professor Dr. **Hermann Dürck.**

Mit 15 Tafeln, 2 Kurven und 1 Abbildung im Text.



Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1904.

Aus dem pathologischen Institut in München.

Beiträge zur pathologischen Anatomie der Pest.

Von

Professor Dr. **Hermann Dürck,**
Assistent am pathologischen Institut in München.

Mit 15 Tafeln, 2 Kurven und 1 Abbildung im Text.

Quando in corpore humano tempestuosissimus humorum conflictus et aestus exsurgit, quod in lue pestilenti imprimis fieri observamus, hinc inde quoque in anfractibus vel plano oriuntur montes velut flammivomi, modo aperto igne conspicui magis, unde anthracum fluxit nomen, modo occulto, quod in bubonibus visendum est.
FRIDERICUS WILHELMUS CLAUDERUS
De Bubone pestilenti Jenae MDCLXXXI.

Sechstes Supplementheft der Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie herausgegeben von Professor Dr. E. Ziegler Freiburg i. Br.






Jena.
Verlag von Gustav Fischer.
1904.

Vorwort.

Die vorliegenden Untersuchungen verdanken ihre Entstehung einem mehrwöchentlichen Aufenthalte in Bombay während der Monate Februar und März 1901.

Ich möchte nicht unterlassen, an dieser Stelle noch einmal dankbar anzuerkennen, daß die Anregung zu dieser Reise von Herrn Professor Dr. MARTIN HAHN in München ausgegangen ist.

Trotz der ungeheuren Sterblichkeit, welche während meiner Anwesenheit in Bombay an Pest herrschte — es starben an dieser Krankheit täglich zwischen 300 und 400 Menschen — war es nicht leicht, das zu den autoptischen Untersuchungen notwendige Material zu gewinnen, da die Abneigung der eingeborenen Bevölkerung gegen die Ausführung von Sektionen bei den Angehörigen aller vertretenen Religionen, bei Hindus, Mohammedanern, Parsis, Christen, Juden eine gleichmäßige und nahezu unüberwindliche ist. Von den vorhandenen mit Pestkranken belegten Spitälern kam für die Anstellung von Nekropsieen allein das Arthur-Road-Hospital im Distrikte Byculla in Betracht, und ich bin dessen verdienstvollem, unermüdlichem und unerschrockenem Leiter, dem Parsiarzte Dr. KHAN BAHADUR N. H. CHOKSY, Ehrendoktor der Universität Freiburg und special assistant health officer, zu ganz speziellem Danke verpflichtet für das liebenswürdige und verständnisvolle Entgegenkommen, welches er meinen Plänen entgegenbrachte und für die stets freigebig gewährte Unterstützung, die er meinen Untersuchungen zuteil werden ließ.

Durch die Erlaubnis zur Ausführung von Obduktionen in dem ihm unterstehenden Spital hat Herr Dr. CHOKSY ein nicht geringes Risiko übernommen und sich dadurch oftmals dem Odium von Vorgesetzten und Untergebenen und nicht zuletzt dem Unwillen seiner Landsleute mutig ausgesetzt; nur wer die Schwierigkeit der Verhältnisse aus eigener Anschauung an Ort und Stelle selbst kennt, wird diesen Umstand richtig zu würdigen wissen.

Wiederholt war mein Unternehmen in Gefahr, an dem Widerstand der Bevölkerung oder an dem Veto eines hohen städtischen Beamten gänzlich zu scheitern, und ich muß hier auch dankbar der wertvollen Förderung gedenken, welche mir durch die Güte des health-officer von Bombay, Mayor JENNINGS sowie durch das tatkräftige Eingreifen unseres deutschen Konsuls, des Herrn Grafen PFEIL zuteil wurde.

Ich kann diese Zeilen nicht schließen, ohne meines lieben Freundes, Dr. A. MAYR, jetzt praktischen Arztes in Bombay, damals Assistent an Prof. HAFFKIN's Plague research laboratory dankbarst Erwähnung zu tun. Wie er mir überhaupt den Aufenthalt in Bombay so angenehm und nutzbringend wie möglich zu machen bestrebt war, so hat er meine speziellen Aufgaben durch seine ausgedehnten Beziehungen ungemein erleichtert und ganz wesentlich dazu beigetragen, daß ich mein Ziel in der Weise erreichen konnte, wie es tatsächlich geschehen ist.

Es kann vielleicht verwunderlich erscheinen, daß ich hier der Schwierigkeiten Erwähnung tue, welche sich mir bei der Erlangung des Leichenmaterials entgegenstellten, während doch die deutsche Pestkommission im Jahre 1897 27 Pestleichen und die österreichische Kommission im gleichen Jahre sogar 48 Pestleichen seziert hatte. Aber die Verhältnisse waren seit jener Zeit eben wesentlich andere geworden, die Aversion der Bevölkerung gegen die Verbringung ihrer Angehörigen in die Spitäler und ganz besonders gegen die Ausführung von Leichenuntersuchungen war in einem Grade gewachsen, daß die Munizipalität sich veranlaßt sah, die früher verfügte zwangsweise Einschaffung von Pestkranken in die Spitäler vom 1. Januar 1901 an aufzuheben, die Ausführung von Sektionen aber ganz zu untersagen.

Ich war daher in bezug auf die Erlangung des Materials ganz auf sogenannte „unclaimed bodys“ angewiesen, d. h. auf Leichen von Personen, welche gewöhnlich in den letzten Stadien der Krankheit oder schon sterbend in das Spital eingebracht wurden, und um deren Bestattung bzw. Verbrennung sich keine Angehörigen bekümmerten. Für gewöhnlich ist es bei den Hindus ja Sitte, daß gleichzeitig mit dem Erkrankten auch dessen Familienmitglieder ins Spital kommen und sich dort in den weitläufigen Höfen oder auch in den Baracken selbst während des ganzen Verlaufes der Krankheit ihres Verwandten aufhalten, bis sie denselben entweder gesund nach Hause führen oder seine Leiche bekränzt zum Verbrennungsplatz tragen können.

Wenn ich trotzdem 16 Fälle einer genauen autoptischen Untersuchung unterziehen konnte, so verdanke ich dies hauptsächlich der Unterstützung der obengenannten Herren.

Ich habe mich bemüht, im folgenden in Bild und Wort eine derartige Schilderung der anatomischen, durch die Pest hervorgebrachten Veränderungen zu geben, daß auch der Arzt, welcher dieselben noch nicht aus eigener Anschauung kennt, in der Lage sein wird, im gegebenen

Falle an der Hand der Bilder und Beschreibungen die Diagnose richtig zu stellen.

Die sporadischen Invasionen, in welchen die Pest in den letzten Jahren an verschiedenen Punkten von Europa aufgetreten ist (so in Wien, Triest, Neapel, Marseille, Glasgow u. a. a. O.) haben zur Genüge dargetan, daß es mit Leichtigkeit gelingt, bei richtiger Erkennung des ersten Falles die Krankheit an einer weiteren Ausbreitung zu verhindern, ebenso wie die Epidemie von Oporto lehrt, wie verhängnisvoll eine anfängliche Verkennung des Krankheitsbildes werden kann. Möglichste Verbreitung der Kenntnis über das anatomische Verhalten der Pest ist der Zweck dieser kleinen Abhandlung. Dazu aber schienen mir vor allem gute Abbildungen unerläßlich, denn was wir bis jetzt an Bildern über die pathologische Anatomie der Pest besitzen [1]), ist wohl kaum dazu geeignet, dem Ungeübten eine einigermaßen richtige Vorstellung zu verschaffen.

Es war mir möglich, von dem Sektionsmaterial, welches sich durch eine sehr glückliche Reichhaltigkeit der Erscheinungsformen auszeichnete, eine größere Reihe von typischen Präparaten nach dem unübertrefflichen KAISERLING'schen Verfahren an Ort und Stelle in den natürlichen Farben zu konservieren. Herr Kunstmaler K. DIRR hat nach diesen Präparaten mit gewohntem Verständnis Aquarelle ausgeführt, die sich durch absolute Naturtreue auszeichnen.

Infolge des gütigen Entgegenkommens des Herrn Verlegers Dr. G. FISCHER in Jena, dem ich an dieser Stelle meinen wärmsten Dank aussprechen möchte, konnten die Bilder durch die hiesige Firma F. Reichhold, lithographische Kunstanstalt, in einer Weise reproduziert werden, welche der Schönheit und Deutlichkeit der Originale sehr nahe kommt, so daß in diesem Heft zum ersten Male eine Bilderserie vorliegen dürfte, welche die Entwicklung des Pestbubos auf verschiedenen Stadien, die durch die Pest gesetzten Veränderungen in den Lungen und in anderen Organen, sowie das mikroskopische Verhalten der wichtigsten befallenen Gewebe zur Darstellung bringt.

---

[1]) AOYAMA, T., Über die Pest in Hongkong i. J. 1894, Mitteilungen aus der medizinischen Fakultät der kaiserl. japanischen Universität zu Tokio Bd. III, Tokio 1897. Über die Beulenpest in Bombay, II. wissenschaftlicher Teil des Berichtes der österreichischen Pestkommission von ALBRECHT und GHON, Wien 1898—1900. Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nach Indien entsandten Kommission, erstattet von GAFFKY, PFEIFFER, STICKER und DIEUDONNÉ, Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, Berlin 1899.

München, im September 1904.

Hermann Dürck.

Bis vor kaum 10 Jahren war die Pest bezüglich ihrer Ätiologie und ihrer pathologischen Anatomie eine nahezu unbekannte Krankheit.

Obwohl sie im 14. und 15. Jahrhundert als die furchtbarste Seuche, welche das Menschengeschlecht je erlebt hat, verheerend über die ganze bewohnte Erde hinwegzog, die Länder verwüstete, die Städte entvölkerte und die menschliche Gesellschaftsordnung bis in ihre Grundfesten zu erschüttern drohte, wie kaum jemals ein politisches oder elementares Ereignis, obwohl sie in den folgenden Jahrhunderten von neuem widerkehrte und als unersättliches Gespenst immer neue Opfer forderte, hat die ärztliche Wissenschaft über die Natur dieser Krankheit, welche im 14. Jahrhundert allein in Europa mehr als 25 Millionen Menschen dahinraffte, so gut wie nichts erfahren. Bis vor wenigen Jahrzehnten blieb ein tiefes Dunkel über diese furchtbare Krankheit gebreitet.

Die spärlichen zeitgenössischen Mitteilungen, welche wir über den „schwarzen Tod" des 14. Jahrhunderts, die „mortalega grande", wie man die Seuche in Italien nannte, besitzen, entbehren eines jeden tieferen Einblickes über die Ursache und das Wesen, ja sogar über den Sitz der Krankheitsvorgänge.

Der kaiserliche Schriftsteller KANTAKUZENOS [1]), dessen eigener Sohn Andronikus der Pest in Konstantinopel erlag, berichtet von großen Eiterbeulen (*Ἀποστάσεις μεγάλαι*) an den Oberschenkeln und Armen der Kranken, die durch Erguß von übelriechender Jauche, wenn man sie öffnete, Erleichterung brachten. Damit sind offenbar die Bubonen, die untrüglichen Zeichen der morgenländischen Pest gemeint, denn er spricht außerdem noch von kleineren Beulen an den Armen und im

---

[1]) JOANN. CANTACUZEN., Historiar. L. IV c. 8 p. 730s., Ed. Paris. Ich entnehme dieses und die folgenden historischen Zitate der heute noch sehr lesenswerten Abhandlung von J. F. C. HECKER, „Der schwarze Tod", Berlin 1832, Verlag von F. A. Herbig.

Gesicht, wie an anderen Teilen des Körpers, und unterscheidet diese ganz deutlich von den Brandblattern (*μελαίναι φλυκτίδες*), die nicht weniger von der Pest hervorgebracht werden. Gemeint sind damit offenbar Pestnekrosen der Haut und Pestkarbunkel. „Bei manchen brachen *στίγματα μέλανα* (offenbar Hauthämorrhagieen) über den ganzen Körper hervor entweder einzeln oder zusammenhängend und verfließend. Diese Zufälle fanden sich nicht bei allen vereint, bei manchen reichte ein einziger hin, ihnen den Tod zu bringen, einige aber genasen mit allen behaftet wider Erwarten.“

Sowohl im Orient wie namentlich bei der Pest, welche um die Mitte bis zum Ausgange des 14. Jahrhunderts als Pandemie das westliche und mittlere Europa durchzog, scheint die Infektion der Respirationsorgane eine ganz wesentliche Rolle gespielt zu haben. KANTAKUZENOS erwähnt, daß die Werkzeuge des Atmens von fauliger Entzündung ergriffen wurden; ein heftiger Brustschmerz befiel die Kranken, Blut wurde ausgehustet und der Atem verbreitete einen verpestenden Geruch.

Ebenso berichtet GUY VON CHAULIAC [1]), daß die Seuche in Avignon 1348 mit heftigem Blutspeien der Kranken begonnen habe. „Nach dieser Zeit sah man Bubonen in den Achseln wie in den Weichen und Brandbeulen über den ganzen Körper, aber nur erst gegen den siebenten Monat genasen einige Kranke mit gereiften Bubonen, wie in der gewöhnlichen, milderen Pest.“

BOCACCIO [2]) sah in Florenz bei Männern wie bei Frauen zu Anfang Geschwülste in den Weichen und in den Achseln von verschiedenem Umfang bis zur Größe eines Apfels oder eines Eies, welche das Volk Pestbeulen (Gavoccioli) nannte.

BARNES [3]), der nach den Jahrbüchern des 14. Jahrhunderts ein lebendiges Bild der schwarzen Pest in England entworfen hat, bezeichnet die äußeren Pestzufälle mit folgenden Ausdrücken:

„Knobs or swelling in the groin or under the armpits, called kernels (Bubonen), biles (Beulen), clains (Geschwüre), blisters (Blasen), pimples (Pusteln), wheals or plague sores (Karbunkeln).“

Mit Recht weist HECKER (l. c.) in bezug auf die recht divergierenden Angaben gleichzeitiger Autoren über die Manifestationen der Pest darauf hin, „daß diese gewaltige Krankheit nicht immer in derselben Gestalt erscheint, sondern daß sie bei unverändertem Wesen des Giftes, das sie hervorbringt und von ihr so reichlich aus dem Körper

---

1) GUIDON. DE CAULIACO, Chirurgia Tract. II c. 5 p. 113, Ed. Lugdun 1572, zit. nach HECKER.

2) Decamerone, Giorn. I. Introd., zit. nach HECKER.

3) The history of Edward III., Cambridge 1688 fol. p. 432.

des Kranken ausgeschieden wird, proteusartig wechselt, von der unscheinbarsten fieberlosen Brandblase, die erst nach einiger Dauer ihr Gift nach dem Innern entsendet und dann erst Fieber und Bubonen hervorruft, bis zu den mörderischen Formen, wo anthraxartige Entzündungen edle Eingeweide befallen". Das von vielen Ärzten beschriebene Brustleiden der Pestkranken bezieht HECKER auf „Lungenbrand" und glaubt, daß das Virus auch in der exhalierten Luft enthalten gewesen sei, wodurch er die enorme Ansteckungsfähigkeit erklärt. Wie richtig er übrigens die tatsächlichen Verhältnisse bereits beurteilt, geht aus folgenden Sätzen hervor:

„So konnte mithin den Furchtsamen die Flucht nicht frommen, denn hatten sie auch alle Gemeinschaft mit Kranken und Verdächtigen ängstlich vermieden, so waren ihre Kleider doch schon von verpesteter Luft durchzogen, und jeder Atemzug führte ihnen die Keime der mörderischen Krankheit zu, die in der großen Mehrzahl der Körper nur allzuleicht aufgehen. Hierzu kam die gewöhnliche Verbreitung der Pest durch Kleider und Betten und tausend andere Dinge, an denen das Pestgift haftet — eine Verbreitung, die sich bei mangelnder Aufsicht bis ins Unendliche vervielfältigen mußte, und weil Gegenstände dieser Art dem Zutritt der Luft entzogen, den Ansteckungsstoff nicht nur auf eine unberechenbare Zeit aufbehalten, sondern auch seine Wirksamkeit steigern und ihn wie ein lebendes Wesen wiedererzeugen, dem ersten Wüten der Seuche noch viele Jahre später furchtbare Nachwehen folgen ließ."

Eine für die damaligen Verhältnisse nicht schlechte Beschreibung des Pestbubo ist uns in der Dissertation des Altenburgers FRIEDRICH WILHELM CLAUDERUS Jena 1681 überliefert. Er erkannte richtig, daß die Lymphdrüsen der Sitz und das Substrat der Bubonen seien:

„Sunt vero bubones pestilentes tumores glandularum maligni dolorifici, in locis magis glandosis corporis infecti erumpentes, a sero acri corrosivo venenato subsistente . . .

Subjectum bubonum pestilentium sunt glandulae conglobatae, principaliter sub axillis et in inguinibus, adaequate etiam in collo, sub mento et prope aures . . ."

Sektionen von Pestleichen sind natürlich bis in die neueste Zeit nur sehr selten ausgeführt worden. Im Jahre 1656 sollen in Neapel auf ausdrücklichen Befehl des Magistrates einige Autopsieen von Pestleichen angestellt worden sein, aber die Resultate waren nach unseren heutigen Begriffen recht zweifelhafte, denn das einzige, was die Obduzenten berichten konnten, war, daß „die Eingeweide brandig, das Herz, die Lungen, die Leber voll schwarzer Flecken, die Gallenblase voll zäher Galle und die Blutgefäße voll von koaguliertem, schwarzem Blute seien", eine Beschreibung, die natürlich ebensogut auf sehr viele andere Krankheiten passen kann.

Das größte anatomische Beobachtungsmaterial hat wohl der Fran-

zose BULARD [1]) gehabt, welcher während der Jahre 1833 bis 1838 die Pest in Alexandrien, Kairo, Smyrna und Konstantinopel studierte und sich rühmt 20000 Pestkranke behandelt und mehr als 800 Pestleichen untersucht zu haben. Aber auch seine Angaben, welche natürlicherweise noch ganz in den alten humoralpathologischen Anschauungen befangen sind, haben nicht besonders viel zur Klärung unserer Vorstellungen beigetragen. Jedenfalls hat er aber richtig erkannt, daß das Lymphgefäßsystem den Hauptsitz der Erkrankung darstellt, und daß die Erscheinungen an demselben ungemein wechselvolle sein können. Er berichtet darüber:

„Die Drüsen setzen uns bald durch die Größe ihrer Entwicklung, bald durch die Tiefe ihrer Färbung, bald durch die verschiedenen Zustände pathologischer Entartung in Erstaunen. Überblickt man alle angestellten Sektionen, so findet man, daß die Drüsen im Volumen von der Größe einer kleinen Pistazie bis zu der eines Gänseeies und darüber variieren, in der Farbe von der grauen Gehirnsubstanz bis zum äußerst lividen Zustande, in der Festigkeit von einem scirrhusähnlichen Zustande bis zu dem des Brandes. In den schwersten Fällen weiß man nicht, ob man mehr über das tiefe Eindringen der Unordnungen, oder über die Schnelligkeit ihrer Erzeugung erstaunen soll."

Merkwürdigerweise weiß BULARD über Veränderungen an den Lungen gar nichts zu berichten.

So konnte sich denn auch GRIESINGER [2]) in seiner heute noch in vielen Punkten klassischen Darstellung der Pest bezüglich der pathologischen Anatomie nur auf wenige verläßliche Beobachtungen stützen.

Die im Jahre 1878 im russischen Gouvernement Astrachan in dem kleinen Fischerdorfe Wetljanka plötzlich aufflammende und wahrscheinlich durch aus dem türkischen Feldzuge heimkehrende Kosaken oder durch deren Effekten eingeschleppte Pestepidemie hatte das Interesse Europas vorübergehend wieder auf diese fast vergessene Infektionskrankheit hingelenkt und die Eventualität ihrer Verbreitung in Europa in den Bereich der Möglichkeit gerückt. Aber als die von der deutschen Reichsregierung zum Studium der Seuche ausgesandte Kommission an Ort und Stelle eintraf, war dieselbe nach dem verhältnismäßig geringen Opfer von 364 Todesfällen schon wieder erloschen.[3])

Da zog plötzlich im Jahre 1894 eine offenbar aus dem uralten Pestsitze Yünnan eingeschleppte und sehr heftig auftretende Epidemie in der chinesischen Hafenstadt Kanton und unmittelbar darauf in

---

[1]) F. A. BULARD, Über die orientalische Pest. Aus dem Französischen übersetzt von Dr. HERMANN MÜLLER, Leipzig 1840, Leop. Michelsen.

[2]) GRIESINGER, Infektionskrankheiten, Virchow's Handbuch der spez. Pathologie und Therapie II 2 1. Aufl., Erlangen 1857, 2. Aufl. 1864.

[3]) Vgl. SOMMERBRODT, Zur Symptomatologie der Pest von Wetljanka, Berlin 1879. HOPPE, Über die Pest, I.-D., Berlin 1879. ZIMMERMANN, Über die Pest und ihr Auftreten während des 19. Jahrhunderts in Europa, I.-D., Berlin 1880.

Hongkong die Aufmerksamkeit der zivilisierten Welt auf sich. Da bei den nahen Handelsbeziehungen sowohl Europa wie namentlich auch Japan gefährdet erschienen, so wurden von der französischen und von der japanischen Regierung wissenschaftliche Abordnungen zum Studium der Krankheit entsandt. Der Erfolg derselben war von ungeahnter Tragweite und ist bekannt; er führte eine ganz neue Ära in unserer Erkenntnis dieser Infektionskrankheit herauf: nach kurzer Zeit hatten die Leiter der beiden Expeditionen, der Franzose YERSIN und der Japaner KITASATO die Ätiologie der Pest entdeckt, und von diesem Moment an datiert die moderne wissenschaftliche Bearbeitung der Krankheit.[1])

Ohne den Ruhm der Entdecker im geringsten verkleinern zu wollen, so kann man wohl sagen: Der mit der modernen Technik ausgerüsteten Forschung mußte die Ätiologie der Pest auf den ersten Ansturm offenkundig werden, da bei keiner anderen Infektionskrankheit die Mikroorganismen so zahlreich vorhanden und so mühelos nachweisbar sind.

T. AOYAMA[2]) hat als Erster nach der Entdeckung des Pestbazillus während der Pestepidemie in Hongkong i. J. 1894 als Mitglied der japanischen Kommission 15 Sektionen von Pestleichen ausgeführt. Leider ist er an einer weiteren Ausbeutung des Materials verhindert worden, da er sich selbst eine lebensgefährliche Pestinfektion zuzog.

Er betrachtet die Lymphdrüsenaffektion als die für Pest anatomisch charakteristische Veränderung und bestreitet überhaupt, daß es Pest ohne Lymphdrüsenschwellung gebe. Als Ursache der Drüsenschwellung gibt er an: Drüsenhyperämie, Gefäßerweiterung, Exsudatbildung, Hyperplasieen der Zellen und kolossale Bakterienvermehrung.

Die Zellanhäufung in den Follikeln, Lymphsinus und Marksträngen wird später etwas gelichtet, und in deren Lücken findet man zahlreiche Bakterien, so daß es den Anschein hat, als ob die erst vermehrten Zellen durch die rasche Vermehrung der Bakterien allmählich wieder verdrängt und zum Schwunde gebracht würden. AOYAMA unterscheidet unter den gewucherten Zellelementen bereits verschiedene Typen, die er jedoch nicht näher nach Gestalt und Provenienz charakterisiert; er gibt nur an, daß sowohl die „Lymphdrüsenzellen", wie auch die „Balkenzellen" sich oft sehr bedeutend vermehren können. Ob mit der letzteren

[1]) YERSIN, Archiv de médecine navale et coloniale No. 4 1894. Ders., La peste bubonique à Hongkong, Annales de l'Institut Pasteur No. 9 1894. Ders., Rapport sur la peste aux Indes, Arch. de méd. nav. 1897. KITASATO, Preliminary note of the bacillus of bubonic plague Hongkong 1894, Lancet Bd. 2 No. 8 1894.

[2]) T. AOYAMA, Über die Pestepidemie in Hongkong im Jahre 1894, Mitteilungen aus der medizinischen Fakultät der kaiserl. japanischen Universität zu Tokio Bd. III, Tokio 1897.

Bezeichnung bloß die Bindegewebs- oder auch die endothelialen Zellen des Reticulums und der Septen gemeint sind, ist nicht zu ersehen. Die an den gewucherten Zellen beobachteten Absterbevorgänge führt er direkt auf die Ausbreitung der Bakterien zurück.

Merkwürdigerweise hat Aoyama in den Lungen außer Blutreichtum und Ödem niemals etwas Abnormes gefunden. In der Milz fand er oft massenhafte Pestbazillen und Vermehrung der Pulpazellen, in Leber und Niere die Zeichen akuter parenchymatöser Degeneration.

Die nun folgenden und jüngsten Stadien in der Geschichte der Erforschung der Pest sind bekannt. Seit dem Herbst 1896 ist die Seuche, durch Wallfahrer aus Kumaoon und Gharwal eingeschleppt, in Bombay ausgebrochen, und hat nicht nur dort festen Fuß gefaßt und alljährlich bis heute Tausende von Opfern gefordert, sondern sie hat sich auch über ganz Ostindien ausgebreitet und richtet trotz aller ergriffenen Gegenmaßregeln entsetzliche Verheerungen an.

Die deutsche Reichsregierung und die kaiserliche Akademie der Wissenschaften in Wien haben in Würdigung der Gefahr, welche die Epidemie in den mit der ganzen Welt in regstem Verkehr stehenden indischen Handelsemporien auch für Europa bedeutet, im Jahre 1897 wissenschaftliche Expeditionen nach Indien entsandt und die Früchte dieser Arbeiten sind in umfangreichen Berichten niedergelegt.[1])

Die Arbeit der deutschen Kommission berücksichtigt mehr die klinische und epidemiologische Seite, während die bei 27 Sektionen erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde mehr nebensächlich behandelt sind und namentlich histologisch nicht weiter verfolgt zu sein scheinen. Geradezu als ungenügend müssen die diesem Werk beigegebenen anatomischen Abbildungen bezeichnet werden; sie sind nicht geeignet, auch nur eine annähernde Vorstellung von der Wirklichkeit zu geben.

Dagegen zeichnet sich das Werk der Wiener Forscher, welche über das stattliche Sektionsmaterial von 48 Pestleichen verfügten, durch Gründlichkeit und Gediegenheit der Beobachtungen aus. Es ist das Standard-Werk über die pathologische Anatomie der Pest, auf welches alle späteren Forschungen werden zurückkommen müssen.

Wenn ich es trotzdem unternommen habe, im folgenden meine im Jahre 1901 gesammelten Beobachtungen jetzt noch in genauerer Darstellung der Öffentlichkeit zu übergeben, so geschieht dies weniger in der Absicht, etwas positiv Neues zu bieten, als die vorhandenen Forschungen zu bestätigen, zu erweitern und zu ergänzen.

---

[1]) Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nach Indien entsandten Kommission, erstattet von Gaffky, Pfeiffer, Sticker und Dieudonné, Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte Bd. XVI 1899. Albrecht u. Ghon, Die Beulenpest in Bombay im Jahre 1897, Wien 1898—1900.

Bezüglich der Nomenklatur der Pestbubonen habe ich die von den Wiener Kollegen gewählte, höchst zweckmäßige Ausdrucksweise beibehalten. Danach wird die erste sichtbare Lokalisation des Pestvirus in den Lymphdrüsen als „primärer Bubo", die Form der Lymphdrüsenschwellung, welche durch direktes Fortkriechen vom primären Bubo aus von Drüse zu Drüse entsteht, als „primärer Bubo zweiter Ordnung" bezeichnet im Gegensatz zu den durch die Blutbahn infizierten „sekundären Bubonen".

Fall I.

Baija, Frau des Balla, eine 15jährige verheiratete Arbeiterin, Hindu-Maharata, wurde am 3. Februar 1901 aufgenommen mit der Angabe, daß sie seit 5 Tagen krank sei. Die Temperaturen bewegten sich zwischen 38,5 und 40°. Tod nach 3 Tagen; Sektion 12 Stunden p. m.

Sektionsbericht.

Kleiner jugendlicher weiblicher Körper von sehr grazilem Körperbau; die Hautdecken dunkelbraun, in der linken Inguinalgegend ein hühnereigroßer Tumor; Haut über demselben prall gespannt, schwer verschieblich, in der Tiefe einzelne kleinere Knoten durchfühlbar. Beim Einschneiden zeigt sich das Unterhautzellgewebe und Panniculus in der Umgebung des Tumors in geringem Grade von vollständig wasserklarer Ödemflüssigkeit durchsetzt; die äußeren inguinalen Lymphdrüsen sind zu einem Paket geschwellt, in welchem jedoch die einzelnen Drüsen noch gut voneinander abgrenzbar erscheinen. Dieselben sind bis taubeneigroß und zeigen auf dem Durchschnitt teils eine dunkelgraurote teils eine graugelbliche Farbe. Die dunkleren Drüsenknoten von markig weicher Konsistenz auf der Schnittfläche vorquellend, lassen reichlich trüben, eiterähnlichen Saft abstreifen, die helleren dagegen sind weit härter, trockener, fast käsig. Die tieferen inguinalen Lymphdrüsen ebenfalls vergrößert, bis zum Umfang eines Dattelkerns, weich, grauweißlich, ihre bindegewebige Kapsel und das umgebende Binde- und Fettgewebe von farbloser Ödemflüssigkeit durchsetzt. Auch die linksseitigen iliacalen Lymphdrüsen bis zur Teilung der Aorta deutlich geschwellt, blaß graurot. Retroperitoneale und mesenteriale Lymphdrüsen zeigen keine Veränderungen.

Das Fettgewebe über Brust und Bauch leuchtend gelb, bis zu $1^1/_2$ cm stark entwickelt, Muskulatur gering, blaßbraun und ziemlich trocken. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit, auch die Eingeweide in gehöriger Lage; Wurmfortsatz frei; Zwerchfellstand beiderseits 3. Rippe.

Beide Lungen ganz frei, beide Pleurahöhlen leer, Herzbeutel liegt drei Finger breit frei, in demselben etwa 4 ccm klare wässerige Flüssigkeit. Thymus in kleinen Resten erhalten.

Beide Lungen von geringem Umfang, mit ganz glatter, glänzender Pleura, in derselben vereinzelte schwarze Pigmentpunkte und Streifen. Linke Lunge in allen Teilen weich, gehörig lufthaltig, wenig blutreich, in den unteren Teilen aus den Bronchialdurchschnitten gelbliche, zähe Eitertröpfchen auspreßbar. Rechts Ober- und Mittellappen wie links, überall gut lufthaltig,

Gewebe trocken. Über der Hinterseite des Unterlappens die Pleura in großer Ausdehnung dunkelblaurot verfärbt und etwas eingesunken. Der Unterlappen zeigt hier an den Randpartieen der hinteren Hälfte etwas kollabiertes Gewebe, im übrigen auch hier keine Verdichtungsherde. Aus den Bronchialdurchschnitten zähes, schleimig-eiteriges Sekret auspreßbar. Peribronchiale Lymphdrüsen sehr klein, fast nicht pigmentiert. Schleimhaut der großen Bronchien etwas gerötet.

Herz von der Körperentwicklung entsprechendem Umfang, Epikard glatt und glänzend, subepikardiales Fett nur ganz schwach entwickelt. Beide Ventrikel etwa pflaumengroß, enthalten ebenso wie die Vorhöfe außer dunklem, flüssigem Blut etwas zähes Fibringerinnsel. Endokard ganz durchsichtig. Alle Klappen gut schlußfähig, frei beweglich, ohne Auflagerungen. Aortenintima fleckenlos.

Milz über der Konvexität 14,0 : 8,0 cm; Kapsel glatt, Organ schlaff; auf dem Durchschnitt Pulpa einsinkend, hellgraurot, Follikel gut erkennbar, sternförmig; Gerüst deutlich, besonders in der Peripherie etwas vortretend.

Leber ist vorn im Bereich des rechten Lappens mit der vorderen Bauchwand etwas verwachsen, Kapsel an dieser Stelle narbig verdickt, strahlig eingezogen gegen eine trichterförmig ins Lebergewebe sich einsenkende Vertiefung, in deren Grunde bindegewebige Massen. Im übrigen durch die Kapsel unregelmäßig landkartenförmig begrenzte, hellgraugelbliche Flecke durchscheinend, die sich scharf gegen das umgebende Gewebe abheben. Auf dem Durchschnitt erweisen sich diese Flecke nur auf eine Tiefe von etwa 5—6 mm ins Leberparenchym hineinreichend. Acinuszeichnung auf dem Durchschnitt nicht erkennbar; Gewebe gleichmäßig schiefergrau, Blutgehalt gering, Gallenblase enthält einige Tropfen ganz helle, schleimige Galle.

Beide Nieren fast ohne Fettkapsel, Fibrosa sehr leicht abziehbar. Oberfläche ganz glatt, dunkelgraurot. Auf dem Durchschnitt Zeichnung von Mark und Rinde sehr deutlich; Rinde überall von gehöriger Breite, wenig vorquellend, Glomeruli stellenweise als dunkle, rote Pünktchen sehr deutlich erkennbar. Markkegel heller, mit sehr blassen Spitzen. Nierenbecken eng mit glatter heller Schleimhaut, im Hilus fast kein Fettgewebe.

Magen enthält etwas schleimige Flüssigkeit.

Schleimhaut im ganzen sehr blaß, am Fundus und in der Pars pylorica von zahlreichen, teils punktförmigen, teils auf größere Strecken konfluierten, dunklen Blutaustritten durchsetzt. Im Ileum, Cöcum und Colon Schleimhaut sehr blaß ohne Follikelschwellung und ohne Substanzverluste. Im Magen und im Dünndarm große Mengen von zu großen Knäueln zusammengeballten Askariden.

Anatomische Diagnose: Bubonenpest. Solitärer Bubo der linksseitigen äußeren Inguinallymphdrüsen; Schwellung der inneren Inguinallymphdrüsen, der Femoral- und Iliacallymphdrüsen. Beginnende Nekrose im Zentrum des Bubo. Diffuse Bronchitis. Alte (Abszeß-?) Narbe der Leber.

Histologischer Befund.

Primärer Bubo der inguinalen Lymphdrüsen.

Hämatoxylin-Eosinfärbung: Das perikapsuläre Fettgewebe an vielen Stellen auffallend zellreich; in den Fettmaschenräumen viele Lymphocyten, daneben große, protoplasmareiche, blasige, rundliche Zellen mit helleren bläschenförmigen Kernen; ihr Zelleib vielfach von Vakuolen durchsetzt, darunter vereinzelte Mastzellen. Manche Maschenräume sind ausgefüllt von

einer teils ganz homogenen, mit Eosin färbbaren, teils mit einer fädigen Masse, welche in nach WEIGERT gefärbten Präparaten deutlich die tinktorielle Fibrinreaktion gibt. In den Lymphgefäßen dieses Gewebes ausgedehnte zellig-hyaline Thrombosierungen; dem erhaltenen aber etwas geschwellten Endothel dicht anliegend große, polygonale, sich gegenseitig abplattende Zellen, ihre Zellgrenzen stellenweise nicht mehr deutlich erkennbar. Zwischen und neben ihnen große, hyaline, offenbar aus einer geronnenen Substanz hervorgegangene Körper mit festonartig ausgezackten Rändern; daneben eine sehr feinkörnige Detritusmasse. Die Blutgefäße des perikapsulären Fettgewebes sind fast alle durch Thromben verlegt. Letztere bestehen aus dichtgedrängten roten Blutkörperchen und einem feinen Fibrinnetz.

Die Kapsel der Lymphdrüse ist stark aufgelockert. Die Bindegewebsfasern erscheinen zu homogenen, klumpigen Balken verquollen, z. T. in kurze, schollige Teilstücke zerfallen. Bei Anwendung der WEIGERT'schen Fibrinfärbung bleibt ein Teil dieser homogenisierten Bindegewebsbalken auch bei extremer Entfärbung intensiv blau gefärbt.

Die fixen Bindegewebszellen sind stark vergrößert, mit langspindelförmigen oder rautenförmigen Zelleibern und bläschenförmigen Kernen. Daneben finden sich zwischen den verdickten Fasern ziemlich reichliche Leukocyten und Zellen mit etwas geblähten polygonalen oder rundlichen Protoplasmaleibern eingestreut.

Die Lymphgefäße der Kapsel erscheinen erweitert und mit großen, polygonalen, plasmareichen Zellen ausgefüllt, in denen z. T. deutliche Fettvakuolen sichtbar sind.

Die Lymphdrüse selbst bietet schon bei schwacher Vergrößerung ein sehr buntes Bild, indem hier zell- und kernreiche, dunkle Partieen mit rundlichen, unscharf begrenzten, vollkommen kernlosen Herden abwechseln. Die Abgrenzung der Follikel ist ebenfalls eine unscharfe, doch lassen sich stellenweise inmitten der kernlosen Partieen noch wohlerhaltene Follikelreste nachweisen. Alle Lymphsinus sind stark verbreitert. In den Randsinus fällt zunächst die Anwesenheit einer homogenen, geronnenen Masse auf. Dieselbe liegt in Form einzelner, festonartig ausgezackter und von Vakuolen durchsetzter Stücke in den peripheren Sinusräumen. Z. T. sind auch Zellen, Lymphocyten, Endothelien etc. in einzelne, wie ausgeschmolzen aussehende Hohlräume dieser Massen eingelagert. An mit Thionin gefärbten Schnitten läßt sich diese homogene Masse auf lange Strecken hin als zusammenhängendes zackiges Band mit mehrfachen dornartigen Ausläufern verfolgen. (Taf. VI Fig. 16 u. 17.)

Fibrin läßt sich im Randsinus nicht nachweisen. Dagegen ist der größte Teil derselben von ausgedehnten Zellanhäufungen eingenommen. An einzelnen Stellen sieht man solche Zellen in offenbar lebhafter mitotischer Kernteilung, wie aus den zahlreichen karyokinetischen Figuren hervorgeht, welche namentlich bei GRAM'scher, bzw. GRAM-WEIGERT'scher Färbung deutlich hervortreten.

Unter den Zellen selbst liegen auf kleinem Raum die verschiedensten Formen zusammen. Zunächst kleine Rundzellen mit dunklem, granuliertem Kern und ganz schmalem mit Eosin gut färbbarem Protoplasmasaum, daneben bedeutend größere, ebenfalls rundliche Zellen; ihr Protoplasmaleib ist gleichfalls ziemlich klein, aber der bläschenförmige Kern sehr groß mit deutlichem Chromatingerüst, Kernmembran und meist mehreren dunkel färbbaren Kernkörperchen. Manche dieser Zellformen enthalten zwei, selten drei solche Kerne, welche dann meist nicht von gleicher Größe sind, vielmehr sieht oftmals der eine Kern dann aus, als ob er durch Sprossung und Abschnürung

aus seinem größeren Nachbarkern hervorgegangen wäre, im übrigen zeigt er aber die gleiche Chromatinstruktur. Außerdem sind diesen Zellansammlungen in wechselnder Zahl ganz große blasige Zellindividuen beigemischt, deren Protoplasmaleib sehr ausgedehnt ist. Ihre Form schwankt, es sind teils rundliche oder ovale scharf begrenzte, teils zackige oder sternförmige Zellgebilde mit pseudopodienartigen feinen Plasmafortsätzen, welche sich zwischen den übrigen Zellen oder in der gleich zu besprechenden Interzellularsubstanz verlieren. Ihr Zelleib färbt sich lichtrot mit Eosin und enthält meist eine oder mehrere Vakuolen von wechselnder Größe, vereinzelt liegen auch ganze Zellen und dann zwar ausnahmslos solche vom Typus fragmentiertkerniger Leukocyten in diesen Vakuolen inkorporiert. (Freie Leukocyten sind in den Zellkonglomeraten der Sinus nur sehr spärlich vertreten.) Zuweilen sind die Kerne, welche sonst rundlich, bläschenförmig und mit deutlichem Chromatinnetz ausgestattet sind, durch besonders große Vakuolen ganz an die Peripherie des Zelleibes herangedrängt und dann von länglicher oder wurstförmiger Gestalt.

Zwischen allen diesen Zellen läßt sich sehr deutlich eine Interzellularsubstanz nachweisen. Dieselbe erstreckt sich in Form einer homogenen oder fädigen Masse und füllt die Zwischenräume zwischen den verschiedenen Zellen ganz genau aus. Sie ist offenbar vollkommen identisch mit der oben beschriebenen geronnenen Masse, da sie sich an vielen Stellen direkt aus den periphersten Teilen der Randsinus bis zwischen die Zellanhäufungen hinein verfolgen läßt. Bei Ausführung der WEIGERT'schen Fibrinfärbung ergibt ein Teil dieser Interzellularsubstanz positive Reaktion und zwar in den homogenen Partieen meist so, daß die inneren Teile der Schollen sich intensiv blau tingieren, während ein äußerer Saum ungefärbt bleibt; auch von der fädigen Masse nimmt nur ein Teil die Fibrinreaktion an. Dagegen läßt die Fibrinfärbung in den inneren Teilen der Lymphdrüse und zwar innerhalb der Sinus große Netze von Faserstoff hervortreten. Dieselben sind z. T. außerordentlich fein, als zartes Netzwerk zwischen den beschriebenen Zellen ausgespannt (Taf. VII Fig. 18); an manchen Stellen sind dichtere, verfilzte Knoten dieser Fäden erkennbar, in deren Bereich die letzteren radiär von einem Punkte auszustrahlen scheinen (Gerinnungszentren?). Daneben finden sich noch die dicken, zackigen Klumpen der schon oben erwähnten homogenen Gerinnungsmasse, welche ebenfalls die Fibrinreaktion ergeben.

Die inneren Teile der Lymphdrüse sind einer herdförmig auftretenden Nekrose anheimgefallen, und zwar stellen die einzelnen Herde fast ganz scharf umschriebene, rundliche Knötchen dar, deren Größe innerhalb weiter Grenzen schwankt. Die kleinsten derselben sind etwa vom Umfange eines miliaren Tuberkels; entweder an der Peripherie oder in den zentralen Teilen findet sich eine stärkere Anhäufung von Fibrin, seltener sind Peripherie und Zentrum von einem gleichmäßigen Faserstoffnetz erfüllt.

Die Kerne an den Randpartieen dieser nekrotischen Herde zeigen alle Stadien des Zerfalls, wie solche auch sonst in absterbenden Geweben vorkommen. Das Chromatin ist an einzelnen Punkten stark angehäuft; entweder im Gerüst oder an der Kernwand liegen vielfach feine, freie Chromatinpartikel verschiedener Größe und Form extrazellulär, so daß ein fein granulierter Bezirk molekulären Zerfalls die inneren Partieen der Nekroseherde umgibt. Von hier nach einwärts wird die Färbung immer geringer; die inneren Partieen zeigen überhaupt keinerlei Färbbarkeit der Zellkerne mehr, doch sind an vielen Stellen Kerne und Zelleiber in ihrer Form noch erhalten, so daß die zellige Struktur noch schwach durchschimmernd erkenn-

bar ist, ohne daß diese Gebilde aber einer Tinktion zugänglich sind. Bei Ausführung der Fibrinfärbung findet man in diesen Bezirken namentlich innerhalb der Gefäße reichliche Gerinnungen. Die Gefäßlumina sind hier größtenteils verschlossen von unregelmäßigen, zopfartig durcheinander gewirrten feineren und dickeren Fibrinfäden, daneben lassen sich noch eingeschlossene Leukocyten und rote Blutkörperchen innerhalb der Gefäße nachweisen. An vielen Stellen ist auf das schönste das Anschießen der Fibrinfäden an Gerinnungszentren zu erkennen; die Lumina sind hier auf dem Durchschnitt von zahlreichen regelmäßigen Sternchen ausgefüllt, deren Ausläufer miteinander in Verbindung treten und deren Zentren von einer noch schwach färbbaren Zelle oder dem Teil eines Kerns gebildet werden. Dagegen ist extrazelluläres Fibrin in den vollkommen nekrotischen Bezirken nur mehr in sehr geringer Menge vorhanden. In den zentralsten Teilen der zum Bubo vergrößerten inguinalen Lymphdrüse fließen die Nekroseherde auf größere Strecken zusammen, so daß sich hier große kernlose oder nur von feinen Kerntrümmern erfüllte Gebiete ergeben. Doch ist auch hier noch die Entstehung dieser ausgedehnteren Nekroseherde aus einzelnen Knötchen gut sichtbar, so etwa wie bei einem Konglomerattuberkel noch lange Zeit die Genese aus der Konfluenz zahlreicher kleinerer Tuberkelknötchen erkennbar bleibt.

Es ergibt sich aus dieser Beschreibung, daß das Bild des partiell nekrotischen Pestbubo eine auffallende Ähnlichkeit aufweist mit den Prozessen, welche wir namentlich bei dem Abdominaltyphus in gewissen Lymphdrüsen besonders zur Zeit der Verschorfung und der Reinigung der Geschwüre in den mesenterialen Lymphdrüsen vorfinden. Hier wie dort handelt es sich zunächst um Prozesse progressiver Natur, die Wucherung großer protoplasmareicher zelliger Elemente in den Sinusräumen, die teilweise ihre Entstehung den endothelialen Elementen, zum Teil wohl auch den Lymphocyten verdanken. Infolge des beginnenden Zellzerfalls kommt es zur Ausscheidung eines Fibrinnetzes und weiterhin zu einer herdförmigen Nekrose, welche allmählich zu einer vollkommenen Sequestrierung größerer Gewebsgebiete innerhalb der geschwellten Lymphdrüsen führen kann. Die feineren Vorgänge dieser nekrobiotischen Prozesse erinnern dabei in auffälliger Weise an die histologischen Vorgänge, welche sich beim Eintritt der käsigen Nekrose in infektiösen Granulomen ganz speziell in Tuberkeln abspielen, wie ja auch das makroskopische Aussehen der nekrotischen Lymphdrüsenpartieen vielfach in bezug auf Konsistenz, Farbe und Ausbreitung an die tuberkulöse Verkäsung erinnert.

Auffallenderweise ergibt die Färbung der Pestbakterien in diesem Falle in dem primären Bubo ein vollkommen negatives Resultat. In keinem der zahlreichen daraufhin untersuchten Präparate, welche teils mit polychromem Methylenblau, teils nach Romanowsky, teils mit Karbolthionin gefärbt waren, ist es gelungen, Pestbakterien oder irgendwelche andere Mikroorganismen zur Anschauung zu bringen. Wir werden auf dieses schwankende Verhalten der Pestbazillen bezüglich ihrer Nachweisbarkeit in den Lymphdrüsen und in den übrigen Organen noch später ausführlich zu sprechen kommen.

Fast alle Lymphdrüsen der äußeren Gruppe, der Inguinaldrüsen, zeigen genau dasselbe Verhalten. Auch in den Knoten, in welchen die Schwellung noch nicht soweit gediehen ist und die erst die Größe eines Dattelkerns erreicht haben, ist die Nekrose bereits eine recht ausgedehnte. In einigen derselben lassen sich in den peripheren Schichten zwischen noch erhaltenen Zellen mittels der Thioninmethode nicht besonders reichliche Pestbazillen in

typischer Anordnung und Gestalt von deutlich bipolarer Färbbarkeit nachweisen.

Das Fettgewebe, welches die einzelnen vergrößerten Lymphdrüsen voneinander trennt, ist von massenhaften z. T. dichtgedrängten Leukocyten durchsetzt, welche die Fettmaschen auseinander schieben und streckenweise mit roten Blutkörperchen untermengt sind, auch hier zeigen sich viele Gefäße von Fibrinthromben ausgefüllt, außerdem lassen sich hier mit Leichtigkeit zahlreiche Pestbazillen in dichten Lagern nachweisen, welche überall die typische bipolare Färbung zeigen.

Die Ausführung der Fibrinfärbung läßt reichlichen Niederschlag von Faserstoff in Form von dichten Netzen und gröberen Balken innerhalb des infiltrierten Fettgewebes nachweisen.

Ein ganz anderes Bild zeigen die über dem eigentlichen Bubonenpaket gelegenen femoralen Lymphdrüsen. Die Kapseln sind auch hier aufgelockert und von zahlreichen Rundzellen infiltriert, die Bindegewebsfasern auseinander gedrängt, aber im Innern des Drüsengewebes ist noch keine Spur von Nekrose und auch erst äußerst geringe Proliferation der zelligen Elemente eingetreten. Die letztere beschränkt sich auf wenige Stellen in den Randsinus, welche von großen, kugelig geblähten Zellindividuen mit bläschenförmigen Kernen erfüllt sind. Die inneren Sinus lassen eine solche Proliferation noch vollkommen vermissen. Bakterien sind nicht nachweisbar. In den höher gelegenen iliacalen Lymphdrüsen zeigen sich bereits alle Sinus erweitert und locker erfüllt von den oben ausführlich beschriebenen großblasigen und polygonalen Zellen; da wo dieselben dichter zusammenliegen macht sich an einigen Stellen bereits ein beginnender Zerfall ihrer Protoplasmaleiber bemerklich. Auch geringe Fibrinabscheidung in den Sinus sind nachweisbar, doch fehlen größere Gerinnungen sowie vollständige Nekroseherde. Die Abgrenzung der Sinus von dem Follikulargewebe ist infolge der Erweiterung der ersteren eine besonders deutliche.

In der Milz sind auch mikroskopisch die Veränderungen nur geringfügig, die Follikel sind deutlich abgrenzbar, der Blutgehalt des Pulpagewebes im allgemeinen ziemlich gering; ziemlich reichlich lassen sich hier blutkörperchenhaltige Zellen nachweisen. In den Follikeln und vereinzelt auch in der Pulpa finden sich jene großen sternförmig oder polygonal gestalteten protoplasmareichen Zellen zwischen den Lymphocyten etwas vermehrt, welche wir auch bei anderen Infektionskrankheiten, namentlich bei Diphtherie, daselbst reichlich antreffen. Bakterien sind nicht nachweisbar.

Leber läßt im mikroskopischen Bild sehr deutlich die Einwirkung eines diffus wirkenden, das Parenchym schädigenden Agens erkennen. Die Zellbälkchen erscheinen fast überall in ihrem Verband etwas gelockert, die einzelnen Zellen von wenig scharfer, unregelmäßigerer Begrenzung als normal, etwas gebläht und abgerundet, so daß der Kontakt der Zellkonturen dadurch gelockert ist. Die Kerne sind durchgehends etwas blaß, an einzelnen Stellen nahezu verschwunden, an anderen Stellen dagegen scheinen Kernwucherungen Platz gegriffen zu haben; es sind hier auffallend viele mehrkernige Leberzellen mit oftmals ungleich großen Kernen sichtbar. Die Kapillarräume sind durchgehends ziemlich weit, enthalten aber nur wenig rote Blutkörperchen in ungleichmäßiger Verteilung.

Ein überraschendes Bild zeigt mikroskopisch die Niere; im Gegensatz zu den makroskopisch nur geringfügig nachweisbaren Veränderungen erscheint das Rindenparenchym hochgradig verändert, die Epithelien der Tubuli contorti sind in unregelmäßige Schollen zerlegt und sehen wie zersprungen aus, sind vielfach von ihrer Unterlage abgelöst und zu unregelmäßigen Haufen zusammen-

geballt im Innern der Tunicae propriae liegend. Die Kerne sind auf weite Strecken verwischt oder gar nicht mehr nachweisbar. Die Veränderungen reichen bis in die geraden Harnkanälchen an der Grenze der Marksubstanz heran. In den Glomeruli sind viele Epithelien abgeschuppt, aber noch kernhaltig und zwar sowohl von den BOWMAN'schen Kapseln wie von den Gefäßschlingen. Bei Ausführung einer Bakterienfärbung lassen sich an sehr vielen Stellen innerhalb der veränderten Harnkanälchen kleine Häufchen von bipolar färbbaren Bazillen — offenbar Pestbakterien — nachweisen; auch in den Kapselräumen der Glomeruli sind solche vereinzelt auffindbar.

Es kann also hier neben der durch toxische Produkte erfolgten Schädigung des Parenchyms wohl auch eine unmittelbare Einwirkung der Pesterreger auf die Epithelien der Glomeruli und der gewundenen Harnkanälchen angenommen werden.

Fall II.

Der Fall betraf einen unbekannten, etwa 25jährigen Mann, welcher in bewußtlosem Zustande auf der Straße aufgefunden und in das Spital eingebracht wurde. Das Fieber erreichte eine Höhe von 39,9 °, Tod am 3. Tage des Spitalsaufenthaltes in vollkommener Bewußtlosigkeit. Sektion 3 St. p. m.

Sektionsbericht.

Mittelgroße ziemlich kräftig gebaute, jugendliche männliche Leiche von schwarzbrauner Hautfarbe. Totenstarre eingetreten. Totenflecke nicht erkennbar. Fettpolster gering, Muskulatur gut entwickelt. In der rechten Leistengegend eine halbpflaumengroße Vorwölbung, in deren Bereich die Haut gespannt und schwer verschieblich. In der nächsten Umgebung fühlt sich das Gewebe etwas teigig an. Magen und Gedärme ziemlich stark gasig aufgetrieben; im kleinen Becken etwa 20 ccm leicht getrübte gelbliche Flüssigkeit. Zwerchfellstand rechts 3. Rippe, links 4. Rippe. Herzbeutel liegt handbreit frei, enthält wenige Tropfen klares Serum; beide Lungen ganz frei, beide Pleurahöhlen leer.

Beide Lungen mit glänzender, glatter durchsichtiger und ganz unpigmentierter Pleura. Gewebe ist im Bereich aller Lappen weich, gut lufthaltig, mäßig blutreich, ohne irgendwelche Einlagerungen. In den größeren und kleineren Bronchien die Schleimhaut ziemlich stark injiziert und mit zähem, schleimig-eiterigem Sekret bedeckt. Bronchialdrüsen nicht geschwellt, ganz unpigmentiert.

Das Herz von entsprechender Größe. Epikard zeigt an der Vorderseite des linken Ventrikels mehrere dunkelrote, punktförmige Ecchymosen. Beide Ventrikel mit gut entwickelter Muskulatur, auf Flachschnitten durch die Muskelwand des linken Ventrikels in der braunroten Muskulatur kleine ganz verwaschene, graugelbliche Fleckchen erkennbar, vereinzelt ganz feine, dunkle Blutaustritte. In beiden Kammern und in den Vorhöfen zähe, voluminöse Fibringerinnsel. Klappen sämtlich gut schlußfähig. Aortenintima fleckenlos.

Milz über der Konvexität gemessen 20,5 : 11, von weicher Konsistenz, Kapsel gespannt, Pulpa gleichmäßig graubraun etwas vorquellend, Follikel verwaschen, Gerüst nur wenig sichtbar.

Leber leicht geschwellt, weich, unter der Kapsel an der Vorderfläche des rechten und linken Lappens scharf umgrenzte, hellgraugelbliche Flecken durchscheinend, welche auf dem Durchschnitt nur 2—3 mm weit in das Lebergewebe selbst einragen und sich gegen letzteres selbst ziemlich scharf absetzen. Im übrigen das Parenchym von etwas teigiger Konsistenz, auf dem Durchschnitt leicht vorquellend, gleichmäßig hellgraubraun; Acinuszeichnung nirgends erkennbar; Blutgehalt sehr gering. Gallenblase enthält ca. 10 ccm dunkelbraune, zähe Galle.

Die beiden Nieren mit sehr geringer Fettkapsel und leicht abziehbarer Fibrosa. Organ beiderseits etwas geschwellt und weich. Auf dem Durchschnitt die Rinde überall deutlich verbreitert, besonders im Bereich der Columnuae Bertini deutlich vorquellend, trüb graubraun, an einzelnen Stellen, besonders dicht unter der Kapsel von feinen, dreieckigen Blutpünktchen durchsetzt. Die Markkegel etwas dunkler, mit breiter Basis und hellerer Spitze. Im Nierenbecken etwas trübe Flüssigkeit. Fettgewebe des Hilus sehr gering.

Magen enthält ziemlich reichliche schleimige Flüssigkeit; in der Schleimhaut verstreut, besonders auf der Höhe der Falten feine, dunkelrote Blutaustritte. Im unteren Ileum die solitären Follikel sehr deutlich, ganz blaß. Mucosa ziemlich anämisch. Mesenteriallymphdrüsen nicht geschwellt.

In der rechten Inguinalgegend ist das Unterhautzellgewebe von reichlicher wasserklarer Flüssigkeit durchsetzt und verquollen; die inguinalen Lymphdrüsen stark geschwellt von Erbsen- bis über Taubeneigröße; ihre ihre Kapseln aufgelockert und von einzelnen Blutungen durchsetzt; die Drüsen, selbst von markig weicher Konsistenz, zeigen auf dem Durchschnitt ein unregelmäßig fleckiges Aussehen, der größte Teil derselben ist dunkelbraunrot, offenbar stark von Blut erfüllt, ein kleinerer Teil hellgraugelblich und von etwas festerer Konsistenz; in den am wenigsten geschwellten Drüsen sind nur einzelne dunklere Fleckchen eingestreut. Die iliacalen Lymphdrüsen sind zu einem zusammenhängenden, fast hühnereigroßen Packet geschwellt, in dem auf dem Durchschnitt die Zusammensetzung aus einzelnen Lymphknoten fast nicht mehr erkennbar ist. Die Schnittfläche zeigt ein dunkelrotes, fast schwarzes Aussehen; die Konsistenz ist hier noch ziemlich fest. Die Lymphdrüsen an der Teilungsstelle der Aorta erscheinen etwas geschwellt und succulent.

Beide Hoden mit glatter Albuginea. Gewebe sehr blaß, Samenkanälchen leicht ausziehbar.

Diagnose: Akute Bubonenpest. Hämorrhag. Lymphadenitis der rechtsseitigen inguinalen und iliacalen Lymphdrüsen. Milztumor. Leichte trübe Schwellung der Leber und der Nieren. Ecchymosen unter dem Epikard und in der Magenmucosa. Leichte diffuse Bronchitis.

Histologischer Befund.

Inguinal-Bubo. Das Fettgewebe in der Umgebung der Kapsel ist weithin von Leukocyten infiltriert, seine Maschen auseinander gedrängt und von dichten Lagern fragmentiertkerniger Rundzellen durchsetzt. Die eigentliche Kapsel ist nur mehr schwer abgrenzbar, die Fasern auseinander gedrängt, zwischen denselben ebenfalls dichte Reihen von Leukocyten; ein eigentlicher Randsinus ist nicht mehr erkennbar, wie auch die ganze Struktur der Lymphdrüse hochgradig alteriert ist, so daß eine Unterscheidung von Follikular- und Markgewebe nicht mehr möglich wird. An den meisten Stellen herrscht

eine dichte Infiltration von haufenförmig liegenden Leukocyten, die an anderen Stellen durch rote Blutkörperchen ersetzt werden, welche durch offenbar massenhaftes Austreten ausgedehnte Gewebszertrümmerung veranlaßt haben. Daneben finden sich kleinere Bezirke, in denen ähnlich wie in Fall I Nekrose vorherrscht. Die Zellen liegen hier als große, kugelige, blasse Gebilde nebeneinander und sind auf weite Srecken kernlos geworden. Dagegen vermißt man die starke Zellproliferation, welcher wir in Fall I im primären Bubo begegnet sind. Die Blutgefäße namentlich die kleinen Venen sind ad maximum dilatiert, strotzend von roten Blutkörperchen gefüllt, vereinzelt liegen den dünnen Wandungen kleine Häufchen von Leukocyten, sowie einige Fibrinfäden an, ein Vorgang, der auf beginnende Thrombenbildung hindeutet. Sowohl in dem umgebenden Fettgewebe, wie in der aufgelockerten Kapsel und in der Umgebung der Blutungsherde findet sich eine schon bei schwacher Vergrößerung und gewöhnlicher Kernfärbung als fein granulierte Masse erkennbare Einlagerung. Die Thioninfärbung läßt unschwer erkennen, daß es sich hier um außerordentlich dichte Lager von bipolar gefärbten Pestbazillen handelt, welche in ungeheuren Schwärmen besonders das periglanduläre Gewebe und die äußeren Zonen der zum Bubo umgewandelten Lymphdrüsen durchsetzen.

Wir haben also hier eine ausgedehnte, eitrige Infiltration, gleichzeitig mit profusen Blutaustritten, die stellenweise zu einer wahren Gewebszertrümmerung geführt haben; eigentliche Nekrosen sind nur in beschränktem Umfang vorhanden, die lokale Zellproliferation tritt ganz zurück, die Untersuchung auf Eiterbakterien ergibt ein negatives Resultat.

Etwas anders verhalten sich die regionären Lymphdrüsen, hier ist im großen und ganzen die lymphadenoide Struktur noch deutlich erkennbar, selbst die Follikel noch ziemlich gut abgrenzbar. Die Kapsel zeigt nur ganz geringe Auflockerung, in den Randsinus finden sich vergrößerte und streckenweise zeilenförmig abgehobene polygonale Endothelien. Die zahlreichen Lymphgefäße in der Kapsel erscheinen weit, aber sind größtenteils leer. Schon makroskopisch erkennt man in den Schnittpräparaten dieser Drüsen besonders nach Ausführung einer Bakterienfärbung die Einlagerung von großen, verzweigten, dunklen Flecken, die sich bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung als eine grobgranulierte Masse präsentieren, welche den größten Teil der Sinusräume ausfüllt und einen bedeutenden Teil des gesamten Präparates einnimmt. Bei Auflösung durch starke Systeme läßt sich feststellen, daß wir es hier mit ungeheuren Schwärmen von Pestbazillen zu tun haben, welche scheinbar ohne jede andere bakterielle Beimengung zu wahrhaft tumorartigen Einlagerungen gehäuft sind. Die nächste Umgebung dieser Massen läßt nur geringe Reaktionserscheinungen erkennen, insbesondere sind hier nirgends Nekrosen vorhanden, es färben sich vielmehr alle Zellkerne wie in einem normalen Gewebe. Dieser Umstand dürfte wohl darauf hindeuten, daß die Einschwemmung, Ablagerung und Vermehrung der Pestbazillen in den Sinusräumen erst kurz vor dem Tode erfolgt sein kann, ja daß vielleicht die Vermehrung der Mikroorganismen nach dem Tode noch eine Zeitlang fortdauernd, die Entstehung dieser ganz außerordentlich großen Anhäufungen herbeigeführt hat. In diesen von dem primären Herd entfernten Lymphdrüsen ist selbst die Beimengung von Leukocyten nur eine sehr geringe, nur in den Randsinus, die offenbar zuerst von der Noxe getroffen werden, finden sich neben den Lymphocyten und den Endothelien spärliche Exemplare von solchen, wie zuweilen auch an der Peripherie der wurstförmigen Bazillenhaufen eine geringe Anzahl von Leukocyten eingestreut ist. An dem Reticulum sind namentlich an jenen Stellen, wo dasselbe in direkte Berührung mit den Bazillenhaufen tritt, die Fasern

aufgelockert, die Bindegewebszellen vergrößert, vermehrt, protoplasmareicher und namentlich auch der Endothelbelag gelockert und durch vermehrte Zellen gebildet. Auch in den kleinen venösen Blutgefäßen und selbst in den Kapillaren läßt sich in der Umgebung der Bazillenanhäufungen eine Wucherung des Endothels konstatieren, die Zellen sind sehr groß, haben außergewöhnlich deutliche große Kerne und ragen in zackiger Linie in das Lumen hinein.

Es wurde in diesem Falle auch von dem Knochenmark des rechten Femur ein Stückchen entnommen. Dasselbe zeigt bei der mikroskopischen Untersuchung nur sehr geringgradige Veränderungen, die Fettmaschen sind ohne Infiltration, aber die dünnwandigen Blutgefäße stark ausgedehnt, enthalten neben roten Blutkörperchen auffallend zahlreiche Leukocyten, etwas desquamierte Epithelien und außerdem sehr zahlreiche durch Thionin leicht darstellbare Pestbazillen. Es hat hier also bereits eine Einspülung auf dem Wege der Blutbahn stattgefunden, die bei längerer Dauer des Lebens weiterhin wohl zu einer Thrombosierung der Gefäße geführt haben würde; außerhalb der Gefäßbahnen sind nur wenige Häufchen von Bazillen nachweisbar.

Die Milz ist sehr blutreich; in den Pulparäumen neben roten Blutkörperchen ziemlich viel Pigment, offenbar älteren Datums abgelagert, die Follikel verhältnismäßig klein, deutlich von der Umgebung abgrenzbar. In den Pulparäumen finden sich neben den Erythrocyten und Lymphocyten ziemlich zahlreiche Leukocyten mit fragmentierten Kernen sowie großblasige mehrkernige Zellen, welche offenbar proliferierten Endothelien entsprechen. Unter den letzteren fallen mehrfach auch kernlose, blasige, stark mit Eosin färbbare Zellgebilde auf, ohne daß sonst Nekroseherde vorhanden sind; diese kernlosen Zellen dürften wohl eingespülten, losgestoßenen und nekrotisch gewordenen Endothelien aus dem Primärherde entsprechen. Die Follikel zeigen ein lockeres Gefüge und bauen sich nur aus wenigen konzentrischen Reihen von Rundzellen auf. In ihrem Zentrum fallen eigentümliche, sehr große, polygonale, manchmal auch sternförmig gestaltete Zellen auf, welche meist mehrere bläschenförmige, chromatinarme Kerne beherbergen. Es sind dies offenbar dieselben Zellgebilde, welche auch bei anderen Infektionskrankheiten, namentlich bei Diphtherie innerhalb der Milzfollikel beobachtet werden; sie dürften wohl endothelialer Abstammung sein und sich von den Belagzellen des Retikulums der Follikel herleiten. Die kleinen Venen sind stark dilatiert und weisen bedeutend ins Lumen zackig vorspringende, saftreiche Endothelien auf. Sowohl in der Pulpa wie in der Peripherie der Follikel lassen sich zahlreiche lockere Schwärme von bipolar färbbaren Pestbazillen auffinden.

Leber. Die Leberzellen sind geschwellt, der trabekuläre Verband im allgemeinen noch deutlich erhalten, aber die Zellkonturen etwas abgerundet und dadurch die Berührungsflächen vermindert. Sehr viele Leberzellen sind zweikernig, vereinzelt finden sich kernlose aus dem Bälkchenverband ausgetretene Zellen, welche eine unregelmäßige, blasige oder kugelige Gestalt angenommen haben. An einzelnen Stellen ist die Destruktion noch weiter gediehen, infolgedessen erscheint die Struktur verwischt, die zelligen Elemente wie durcheinander gewürfelt. Dieser Dissoziation entsprechend finden sich in vielen kleinen Venen eingespülte Leberzellen, teils einzeln, teils in kleineren Häufchen gelagert, welche offenbar infolge von Zerreißungen einzelner Kapillarwandungen in den Blutstrom gerieten und bis in die Venen fortgerissen wurden. Das GLISSON'sche Gewebe ist überall stark aufgelockert, die Bindegewebsmaschen weit, wie verquollen, in demselben liegen einzelne Bazillenhäufchen; in den kleinen Lebervenen finden sich zwischen den roten Blutkörperchen sehr viele Bazillen meist den endothelialen Wandungen an-

gelagert. Es dürfte sich hier wohl um eine agonale Einschwemmung handeln, da um die Bazillenhaufen herum keinerlei Reaktionserscheinungen oder Zeichen beginnender Thrombosierung zu sehen sind.

Auch die Niere zeigt das Bild einer ganz akuten parenchymatösen Degeneration. Die Harnkanälchenepithelien des Labyrinthes sind geschwellt, von ihrer Tunica propria stellenweise abgehoben, einzelne Exemplare kernlos. Vereinzelt finden sich kleine Blutungen in dem Lumen der Harnkanälchen. In den Glomeruli sieht man reichliche losgestoßene Epithelien im Bereich der BOWMAN'schen Kapsel, sowie geronnene Eiweißmassen.

Im Herzfleisch sind die Interzellularräume verbreitert, die Muskelzellen sehen stellenweise vakuolisiert aus, doch ist ihre Querstreifung gut erhalten.

In Niere und Herz lassen sich mikroskopisch keine Pestbakterien auffinden.

Fall III.

Gunzabor Ragboo, 35 J., Arbeiterin, Hindu Maharatta.

Wurde am 9. Februar 1901 sterbend mit unfühlbarem Puls und unzählbarer Respiration in das Arthur-Road-Hospital aufgenommen.

Über die Dauer der Erkrankung war nichts mehr zu eruieren. Nach kaum einstündigem Aufenthalt verschied die Frau. Temperatur 38,5 °.

Sektionsbericht.

Ziemlich kleine weibliche Leiche mit braunschwarzen Hautdecken. Conjunctivae stark injiziert, Corneae durchsichtig. Mammae groß, etwas hängend, die ganze obere rechte Thoraxseite erscheint etwas geschwellt, Haut teigig; am unteren Rand des großen Brustmuskels eine fast hühnereigroße Hervorragung abtastbar, die axillären Lymphdrüsen nur ganz wenig geschwellt und hart. Abdomen aufgetrieben, in der Bauchhaut alte Striae. In den Hautdecken nirgendwo Verletzungen oder Substanzverluste erkennbar. Totenstarre vorhanden. Fettpolster und Muskulatur gering. Leber von den stark geblähten Darmschlingen überlagert, in der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Zwerchfellstand rechts 3. Rippe, links 4. Rippe. Das Unterhautzellgewebe und der Panniculus adiposus der rechten Thoraxseite sind sehr stark von klarer, wässriger Flüssigkeit durchsetzt, in den oberen Teilen greift diese Durchfeuchtung auch etwas über die Medianlinie auf die linke Seite über. Beide Mammae sehr drüsensubstanzreich, die rechte Mamma auf dem Durchschnitt hochgradig von Flüssigkeit durchsetzt. Nach Abtragung des rechten großen Brustmuskels erkennt man, daß die erwähnte Geschwulst genau unter dem Ansatz der äußersten Zacken der Musc. pectoralis minor auf der Höhe des äußeren oberen Mammaquadranten liegt. Dieselbe entspricht den hochgradig geschwellten pektoralen Lymphdrüsen; diese sind zu einem hühnereigroßen Packet konfluiert, welches auf dem Durchschnitt eine Zusammensetzung aus einzelnen Knoten noch gut erkennen läßt; die Knoten sind von markig weicher Konsistenz und haben auf der Schnittfläche ein gesprenkeltes Aussehen. Die Grundsubstanz ist dunkelgraurot, vorquellend, in dieselbe schwarzrote, offenbar durch Hämorrhagieen entstandene Fleckchen eingelagert (Taf. I Fig. 2).

Die axillaren Lymphdrüsen sind höchstens bohnengroß, ziemlich hart, ohne erkennbare Einlagerungen, Fettgewebe der Achselhöhle etwas

ödematös durchtränkt. Die cervikalen, mandibularen und nuchalen Lymphdrüsen lassen beiderseits keinerlei Einlagerungen oder Vergrößerungen erkennen, ebensowenig die peritrachealen und peribronchialen. Schleimhaut der Zunge trocken, mit bräunlichen Borken bedeckt. Beide Tonsillen, besonders die rechte etwas geschwellt, von tiefen Lakunen durchsetzt, in denen gelbliche Pfröpfe stecken. Schleimhaut des Zungengrundes, des ganzen Pharynx des weichen Gaumens und des Kehlkopfeinganges dunkelblaurot verfärbt, aryepiglottische Falten stark geschwellt. Schleimhaut der unteren Larynxpartien und der ganzen Trachea bis in die großen Bronchien hinein von zahllosen, dunklen, feinen Blutaustritten durchsetzt, aber nirgends Substanzverluste. Im Larynx reichlich trüber, grünlicher Schleim. Herzbeutel liegt 3 Finger breit frei; in demselben etwa 10 ccm klare Flüssigkeit. Beide Lungen frei, beide Pleurahöhlen leer.

Die beiden Lungen mit ganz glatter spiegelnder Pleura, in der nur wenige schwärzliche Pigmentflecke, Gewebe sämtlicher Lappen beiderseits, namentlich in den unteren Partien ziemlich blutreich und dunkel, wenig durchfeuchtet, überall gut lufthaltig; in den Bronchien beiderseits bis in die feinsten Verzweigungen reichlich zähes, schleimig-eiteriges Sekret; peribronchiale Lymphdrüsen klein, unpigmentiert.

Herz von entsprechender Größe; Epikard zeigt über der Spitze des linken Ventrikels einige dunkle Blutaustritte; subepikardiales Fett wenig entwickelt, Muskulatur ziemlich kräftig, in derselben über dem linken Ventrikel einige feine, hellere, verwaschene Fleckchen erkennbar. In beiden Ventrikeln und in den Vorhöfen reichliche Fibrin- und Cruorgerinnsel. Alle Klappen schlußfähig, zart und ohne Auflagerungen. Aortenintima ganz glatt.

Milz über der Konvexität 19 : 11,5, Kapsel gespannt, Pulpa ziemlich weich, in dieselbe eingesprengt zahlreiche, sehr feine, gelbliche Herde, welche von dunklen, offenbar hämorrhagischen Höfen umgeben sind. Follikel nicht erkennbar. Gerüst nur in der Peripherie gut sichtbar.

Leber leicht geschwellt, weich; unter der Kapsel ziemlich scharf begrenzte, nur auf ganz geringe Tiefe in das Gewebe hineinreichende Flecke erkennbar. Das Parenchym blaßgrau, blutarm; Acinuszeichnung stellenweise angedeutet mit helleren Zentren. Gallenblase enthält ca. 15 ccm dunkle, teerartige Galle.

Beide Nieren etwas geschwellt. Fettkapsel gering, Fibrosa ziemlich leicht abziehbar. Rechte Niere ist etwas nach abwärts verlagert, Hilus ganz nach hinten gekehrt, Organ in der Richtung von der Konvexität gegen den Hilus abgeplattet. Rinde auf dem Durchschnitt etwas verbreitert und leicht vorquellend mit ganz verwaschener Zeichnung ohne erkennbare Blutpunkte; Markkegel etwas dunkler; Nierenbecken eng.

Uterus erscheint etwas vergrößert und weich.

Muttermund geschlossen. Im Cavum ziemlich reichlicher blutig tingierter Schleim; Mucosa sehr stark aufgelockert und von flachen Blutaustritten durchsetzt.

Magenschleimhaut teilweise kadaverös erweicht. In der Pars pylorica ein paar kleine dunkle Blutaustritte.

Darmschleimhaut blaß und intakt. Mesenteriallymphdrüsen nicht geschwellt.

Diagnose: Akute Bubonenpest. Primärer solitärer Bubo der rechtsseitigen pektoralen Lymphdrüsen; beginnende Schwellung der rechten

axillaren Drüsen, Milztumor. Leichte trübe Schwellung von Leber und Nieren. Diffuse Bronchitis.

Histologischer Befund.

Pektoralbubo. In weiter Umgebung sind alle Gefäße in der Kapsel des Lymphdrüsenpacketes thrombosiert, von dichten Ansammlungen fragmentiertkerniger Leukocyten und mit Fibrin erfüllt. Die Gefäßwandung selbst und das umgebende Bindegewebe sind gleichfalls stark von Leukocyten infiltriert. Die Kapsel selbst ist aufgelockert; zwischen den Fasern finden sich reichliche Ansammlungen von Leukocyten sowie von geronnenen homogenen Massen, wie in Fall I ausführlich beschrieben; die Lymphgefäße der Kapsel sehr bedeutend erweitert und gänzlich erfüllt von dichtgedrängten Leukocyten und fibrinösen Ansammlungen; daneben lassen sich schon in den Lymphgefäßen große Mengen von Pestbazillen in wolkigen Haufen nachweisen. Die Struktur der Lymphdrüsen selbst ist fast vollkommen zerstört, an keiner Stelle mehr das Gewebe der Follikel und der Sinusräume erkennbar, vielmehr ist alles in eine nahezu gleichmäßige, von Leukocyten mehr oder weniger dicht durchsetzte nekrotische Masse umgewandelt. Alle Gefäße innerhalb des Lymphdrüsengewebes sind von Thromben aus vorwiegend roten Blutkörperchen mit Fibrin bestehend verlegt. Auch in der Umgebung der Gefäße weithin ausgetretene rote Blutkörperchen, sowie gleichmäßige geronnene Massen, welche zum Teil die Fibrinreaktion ergeben. An vielen Stellen finden sich noch Ansammlungen von großen polygonalen, epithelioid angeordneten Zellen, aber ihre Kerne sind kaum noch färbbar, die Zelleiber schwer voneinander abgrenzbar, überall hat sich bereits eine vorgeschrittene Nekrobiose eingestellt. Nur an wenigen Stellen sind noch Haufen von kleinen Lymphocyten, welche als die Reste der ehemaligen Follikel deutlicher abgrenzbar sind. Nur an der Peripherie der Lymphdrüsen, entsprechend den ehemaligen Sinusräumen sind Bazillenhaufen, dort allerdings in sehr großer Menge auffindbar; sie stellen hier eine bei schwacher Vergrößerung gleichmäßig fein granulierte Masse dar, bei Anwendung stärkerer Vergrößerung ist die Zusammensetzung dieser Haufen aus bipolar gefärbten Bazillen deutlich auflösbar. Wir haben also in diesem Falle eine bereits weit vorgeschrittene Nekrose bei ausgedehnter Thrombosierung aller Gefäße und Zertrümmerung des nekrotischen Gewebes durch Blutaustritte. Letztere dürften wohl als Diapedesisblutungen anzusprechen sein, da sich auch die Wandungen der Gefäße selbst von roten Blutkörperchen dicht durchsetzt zeigen.

Entsprechend dem vorgeschrittenen Zerfall des Primärbubo zeigt sich die Milz verändert. Die Pulparäume sind sehr weit und überschwemmt von Detritusmassen. Es finden sich hier neben reichlichen, fragmentiert-kernigen Leukocyten massenhafte Zelltrümmer, sowie die gleichen homogenen geronnenen von einzelnen Lücken durchsetzte Substanz wie in den Lymphsinus. Die endothelialen Zellen des Reticulums sind vermehrt, gewuchert, vergrößert, oft zu zusammenhängenden Zeilen angeordnet. Die Lakunenräume enthalten nur wenig Blut, Follikel sind klein und unscharf abgegrenzt. Daneben finden sich regellos in die Pulparäume eingestreut größere und kleinere Ansammlungen von dicht gedrängten Pestbazillen.

Nieren. Nierenparenchym erweist sich hochgradig degenerativ verändert; in der Rinde sind nahezu sämtliche Harnkanälchenepithelien von der Unterlage losgestoßen und liegen als kernlose, unregelmäßige Schollen in den Röhren der Tunicae propriae. Das Interstitium ist verbreitert, offenbar stark verquollen. Die zarten Bindegewebsfäserchen auseinandergedrängt, aber ohne

Infiltration. In den Glomeruli sind die Gefäßschlingen zellarm uud liegen stellenweise nur mehr als schmale Bündel von geringem Umfang in den weiten BOWMAN'schen Kapseln. Auch hier sind viele Epithelien losgestoßen und in Form scholliger Ablagerungen im Kapselraum deponiert. In der äußersten Rinde sind in der Umgebung zahlreicher Glomeruli Blutaustritte, das Interstitium ist hier von dicht gedrängten Erythrocyten durchsetzt. Selbst in den geraden Harnkanälchen der Markstrahlen und der Marksubstanz ist die Degeneration, Nekrose und Losstoßung der Epithelien eine sehr ausgedehnte, nur wenige Bezirke weisen noch einen einigermaßen intakten Epithelbesatz auf. Pestbazillen lassen sich mikroskopisch im Nierengewebe nicht auffinden.

Auch das Gewebe des Herzmuskels zeigt bei der histologischen Untersuchung sehr prägnante und tiefgreifende Veränderungen. Die Muskelfasern sind weit auseinander gedrängt, größtenteils kernlos, vielfach von Vakuolen durchsetzt oder sogar zu unregelmäßigen Schollen zerfallen. Die Querstreifung fast überall ganz verwischt. Auf Längsschnitten findet sich die sogenannte Fragmentation sehr ausgesprochen, indem die Fasern hier zu kurzen Teilstücken mit treppenförmigen Trennungslinien zerfallen sind.

Das Mammagewebe von der Brustdrüse der rechten Seite, auf welcher der Pektoralbubo saß, zeigt im mikroskopischen Bilde alle Zeichen hochgradiger seröser Durchtränkung. Die Bindegewebsfasern sind auseinandergedrängt durch helle Lücken, welche offenbar ehemals von Flüssigkeit erfüllt waren. Dagegen finden sich nur sehr geringe zellige Ansammlungen. Das Drüsengewebe selbst ist außerordentlich schwach entwickelt, die spärlich eingestreuten Acini haben ein niedriges, im allgemeinen wohlerhaltenes Epithel, auf einzelnen Durchschnitten finden sich losgestoßene Epithelreihen, aber keine Erscheinungen, welche auf Nekrose oder entzündliche Vorgänge hinweisen.

Sehr deutlich ist in diesem Falle die schwere Veränderung der Schleimhaut des oberen Respirationstraktus in der Trachea ausgesprochen. Der Epithelbelag ist zum Teil losgestoßen, an den noch erhaltenen Stellen sind die Epithelien wie zerklüftet und lückenhaft, das Bindegewebe der Mucosa ist sehr verbreitert, alle Gefäße außerordentlich erweitert, ad maximum mit dicht gedrängten Blutkörperchen ausgestopft, den Endothelwandungen liegt fast überall ein Kranz von oft mehrfachen Reihen von Leukocyten an. Die tieferen und größeren Gefäße in der Submucosa und zwischen den Schleimdrüsen sind von Thromben verlegt, zum Teil durch fibrinöse Massen, zum Teil durch Leukocytenanhäufungen gänzlich ausgefüllt. In den Schleimdrüsen lassen sich, namentlich in den oberen peripheren Partieen der Acini nekrotische Stellen nachweisen, die Lumina der Drüsenschläuche sind von Schleimmassen ausgefüllt und erweitert, die Zellen zum Teil als kernlose Schollen losgestoßen. Hämorrhagieen sind hier nicht auffindbar.

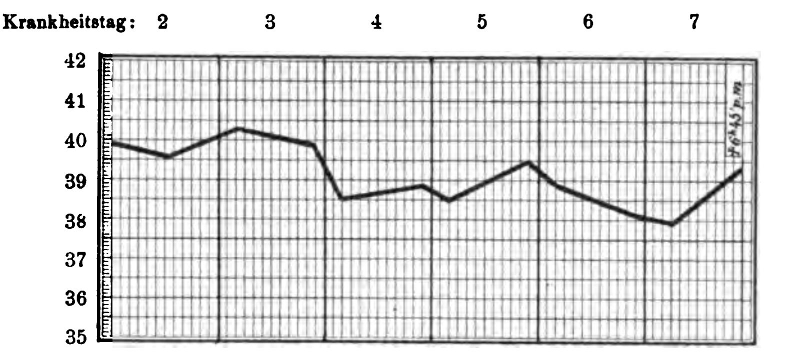
Fall IV.

Balla Aadoo, 33 J., Arbeiter, Hindu Maharatta.

Wurde am 4. Febr. 1901 von Angehörigen in das Hospital gebracht mit der Angabe, daß er am Tage vorher erkrankt sei.

Tiefe Benommenheit, Schmerzensäußerungen bei Druck auf die rechten Inguinalgegend.

Exitus am 7. Krankheitstage.



Sektionsbericht.

Kleine abgemagerte männliche Leiche mit dunkelbraunen Hautdecken, Bulbi tief eingesunken, sichtbare Schleimhäute blaß. Fettpolster und Muskulatur stark geschwunden in der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Alle Darmabschnitte stark gasig aufgetrieben; Zwerchfellstand links 4. Interkostalraum, rechts 3. Rippe.

In der rechten Inguinalgegend eine mehr als hühnereigroße, länglichovale Vorwölbung, über welcher die Haut stark gespannt, glänzend, dünn und unverschieblich. Beim Einschneiden zeigt sich in weiter Ausdehnung das Unterhautzellgewebe von einer bräunlichen, serös-sanguinolenten Flüssigkeit durchsetzt. Die äußeren inguinalen Lymphdrüsen sind zu einem hühnereigroßen Packet geschwellt und sehr weich. Auf dem Durchschnitt erscheint der größere Teil der Drüse in eine breiartige verquellende, chokoladebräunliche Masse verwandelt; Kapsel von dunklen Blutaustritten durchsetzt. Auch die inneren inguinalen Lymphdrüsen stark geschwellt, auf dem Durchschnitt dunkel gefleckt. Die iliacalen Drüsen sind bis hinauf zur Teilungsstelle der Aorta in ein zusammenhängendes, dickes, wurstförmiges Packet verwandelt, weich, markig bis breiig und allenthalben von Blutungen durchsetzt. Die retroperitonealen Lymphdrüsen bis auf die Höhe der Nierenarterien etwas geschwellt, bis bohnengroß und sehr weich. Am äußeren Rand des linken Muscul. ileopsoas auf der Höhe der Crista ossis ilei ein haselnußkerngroßer, rundlicher Knoten aufsitzend. Derselbe erweist sich auf dem Durchschnitt nicht als Lymphdrüse sondern besteht aus einer bindegewebigen Kapsel, in welche eine weiße, fädige Masse eingebettet ist. Vom unteren Pol dieses Knotens zieht sich ein drehrunder, weißer, geschlängelter drahtharter, lumenloser Strang nach abwärts, um sich im Beckenbindegewebe zu verlieren (Parasit?).

Beide Lungen frei, Pleurahöhlen leer; Pleuren glatt und durchsichtig. Gewebe aller Lappen gehörig lufthaltig. In allen Bronchien reichlich zähes, schleimig-eitriges Sekret. Bronchiallymphdrüsen klein, wenig pigmentiert.

Herz sehr klein, Epikard glatt, fettlos. Koronargefäße deutlich geschlängelt. Beide Ventrikel sehr eng, enthalten zähe Fibringerinnsel, Klappen gut schlußfähig. Muskulatur namentlich über dem linken Ventrikel dunkelbraun, dünn, etwas brüchig.

Milz etwas geschwellt, 18 : 10,5 cm; Kapsel etwas runzelig, Pulpa weich graurot, vorquellend. Follikel und Gerüst kaum sichtbar.

Leber ziemlich klein. An der Vorderfläche beider Lappen etwas verwaschene weißliche Flecken, welche sich in geringer Ausdehnung auch auf

das Parenchym fortsetzen. Gewebe blutarm, Schnittfläche dunkelbraun. Acini erkennbar, sehr klein. Gallenblase enthält etwas dunkle, zähe Galle.

Bei Nieren mit leicht abziehbarer Kapsel, Oberfläche glatt und blaß. Organ beiderseits ziemlich klein. Auf der Schnittfläche Zeichnung von Mark und Rinde deutlich erkennbar. In der Rinde die Glomeruli stellenweise etwas injiziert. Nierenbecken eng, Hilus fettlos.

Im Magen die Schleimhaut im Fundus größtenteils kadaverös maceriert. In der Pars pylorica auf der Faltenhöhe einige kleine Blutaustritte.

Im Darmkanal die Mucosa blaß und intakt. Mesenteriale Lymphdrüsen nicht geschwellt.

Diagnose: Akute Bubonenpest. Primärer Bubo der rechtseitigen Inguinallymphdrüsen. Bubo II. Ordnung der iliacalen Lymphdrüsen. Ausgedehntes hämorrhagisches Ödem. Braune Atrophie des Herzens und der Leber. Mäßiger Milztumor. Diffuse Bronchitis.

Histologischer Befund.

Primärer Bubo. Schon das umgebende Fettgewebe ist sehr stark zellig infiltriert und zwar hauptsächlich von reichlichen, großen, rundlichen und polygonalen Zellen durchsetzt. Die Auflockerung der Kapsel ist so stark, daß ihre scharfe Abgrenzung weder nach außen gegen das angrenzende Fettgewebe noch nach innen gegen die Randsinus möglich ist. Ihre welligen Bindegewebsfasern sind namentlich in den äußeren Schichten auseinandergedrängt durch massenhafte, große, zumeist rundliche oder ovale, oft auch spindelförmige oder polygonale Zellen; dieselben enthalten einen, manchmal auch zwei oder drei große, bläschenförmige Kerne. Sie entsprechen wohl den von Aoyama (l. c.) als „Balkenzellen" bezeichneten Elementen und sind im allgemeinen als Fibroblasten, d. h. als Abkömmlinge der präexistenten Bindegewebszellen der Kapsel aufzufassen. Daneben finden sich natürlich teils vereinzelt, teils in kleinen Gruppen gelagert kleine Rundzellen vom Typus der Lymphocyten und Plasmazellen. Die Blutgefäße sind sowohl im umgebenden Fettgewebe wie in der Kapsel sehr weit und mit dicht gedrängten, offenbar in Stase befindlichen Erythrocyten ausgestopft. In den Lymphgefäßen der Kapsel findet sich neben spärlichen Lymphocyten und roten Blutkörperchen eine homogene, zu wurstförmigen Klumpen geballte Exsudatmasse.

Das histologische Bild der Lymphdrüse selbst ist vollkommen zerstört. Weder Sinusräume noch Follikel noch Markstränge sind mehr erkennbar, vielmehr scheint der ganze von der verbreiterten und aufgelockerten Kapsel umschlossene Raum von einem wirren, zum großen Teil kaum noch tinctionsfähigen Zellchaos eingenommen, indem nur noch an wenigen Stellen kleine spindelförmige Häufchen von Lymphocyten die Stellen der ehemaligen Follikel bezeichnen. Alle Blutgefäße treten schon bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung außerordentlich deutlich hervor und sind ausgefüllt mit dicht aneinandergelagerten roten Blutkörperchen, die vielfach so fest zusammengedrängt liegen, daß ihre Konturen nicht mehr erkennbar sind. Die an sich dünnen Gefäßwände sind aufgelockert und von einer in zirkulären Lagen angeordneten homogen geronnenen Exsudatmasse durchsetzt. Viele Gefäßlumina enthalten aus verfilzten Fibrinfäden bestehende Thromben neben nur spärlichen Zellen; auch außerhalb der Gefäße ist an manchen Stellen ganz wenig Fibrin nachweisbar, nirgends aber in so reichlichen Netzen wie in Fall I. Die Hauptmasse des Zellmateriales wird in den peripheren Teilen dargestellt von dichtliegenden Leukocyten mit gut erkennbaren fragmentierten

Kernen, während in den inneren Partieen auf große Strecken hin der Zelltypus nicht mehr genau bestimmbar ist und die Kerne nur mehr wenig Farbstoff annehmen, doch sieht man an einigen Stellen, an welchen der Erhaltungszustand noch besser ist, daß es sich vorwiegend um kleine, runde, lymphocytenähnliche Zellen mit dunklen chromatinreichen Kernen handelt, während von den großen, epithelioid angeordneten Elementen, wie wir sie namentlich in Fall I zahlreich fanden, höchstens ganz vereinzelte Exemplare noch auffindbar sind. Fragmentiertkernige Leukocyten finden sich in den inneren Teilen nur äußerst spärlich. Es zeigen also höchstens etwa die den ehemaligen Randsinus der Drüse entsprechenden Teile den Vorgang einer eigentlichen Eiterbildung; im übrigen herrschen regressive Metamorphosen vor; zwischen den vollkommen nekrotischen und den mit noch färbbaren Kernen durchsetzten Partieen trifft man alle Übergänge der Karyolysis und Karyorhexis; namentlich sind Kerne mit hyperchromatischen Wandungen häufig, bei denen das Chromatin in Form von dunkel färbbaren Ringen oder in Gestalt von aus einzelnen Kügelchen zusammengesetzten Kränzen angeordnet oder kappenförmig einem oder beiden Kernpolen aufgelagert erscheint. Gewöhnlich sind solche Stellen von den ganz chromatinlosen und unfärbbaren noch durch eine mehr oder minder breite Zone geschieden, in deren Bereich sich nur mehr kleine, bisweilen feinste zackige, unregelmäßige staubförmige Zelltrümmer vorfinden.

Alle diese verschiedenen Stadien des Zerfalles liegen aber nicht nebeneinander, sondern fast überall ist das so veränderte Gewebe auseinandergedrängt und dicht infiltriert von zahllosen Erythrocyten. Schon makroskopisch erscheinen in dem Schnitte unregelmäßige, dunklere Flecke; das sind diejenigen Stellen, an welchen die roten Blutkörperchen in größeren Herden ganz dicht zusammenliegen, manchmal so dicht wie innerhalb der Gefäße, so daß die Konturen kaum noch sichtbar sind, an anderen Stellen unregelmäßig und in sehr wechselnder Zahl in das Gewebe eingestreut und zwar sowohl in die nekrotischen Partieen wie in die noch relativ erhaltenen. Manchmal sind die Gefäßdurchschnitte von dicken Mänteln ausgetretener roter Blutkörperchen umhüllt, aber auch in größerer Entfernung von solchen finden sich ausgebreitete Blutungsherde. Hauptsächlich durch diese ist die Struktur des Lymphdrüsengewebes so gründlich verwischt.

Pestbazillen lassen sich im primären Bubo nicht in besonders großer Zahl nachweisen. Wohl sieht man in den speziell auf Bakterien gefärbten Präparaten vereinzelte kleinere Anhäufungen der bipolar färbbaren Stäbchen, aber nirgends ist eine Einlagerung besonders großer Massen zu erkennen, welche in anderen untersuchten Fällen das Bild beherrschen. Die Anwesenheit anderer Bakterien ist mikroskopisch nicht nachweisbar.

Wir haben es also im wesentlichen mit einer sehr ausgedehnten Gewebszertrümmerung durch profuse Blutaustritte zu tun, welche offenbar ziemlich frühzeitig eingesetzt haben muß, bevor die Zellproliferation und exsudative Vorgänge eine größere Ausdehnung erlangen konnten. Die Anwesenheit geringerer Mengen von Bakterien ist vielleicht aus einem nachträglichen Verschwinden derselben durch Zerfall zu erklären. Die beobachteten Absterbevorgänge der Zellen dürften in deren Auseinanderdrängung und Isolierung durch die Blutung und in dem thrombotischen Verschluß der Gefäße begründet sein.

Die inneren inguinalen Lymphdrüsen zeigen eine weit bessere Erhaltung sowohl des zelligen Materiales wie auch der Bakterien, obgleich auch hier Hämorrhagieen sehr in den Vordergrund treten. Schon das um-

gebende Fett- und Bindegewebe ist dicht von roten Blutkörperchen durchsetzt; in den von diesen freien Intervallen finden sich reichliche Leukocyten zwischen die Fettalveolen eingestreut. Zwischen den auseinandergedrängten Fasern der Kapsel wie auch schon außerhalb derselben ist an vielen Stellen die oben genauer beschriebene homogen geronnene Exsudatmasse in Form zackiger, festonartig begrenzter Klumpen oder wurstförmiger Körper eingelagert. Auch im Innern der Drüsen findet sich diese Masse vielfach in Gestalt zirkulärer, die ektatischen Gefäße umgebender Ringe. Im übrigen ist auch hier die Drüsenstruktur trotz des relativ guten Erhaltungszustandes der Zellen fast ganz verwischt. Außer den weiten, mit roten Blutkörperchen erfüllten aber nicht thrombosierten Gefäßen besteht das Zellmaterial vorwiegend aus Leukocyten neben in der Minderzahl befindlichen Lymphocyten; große, plasmareiche Zellgebilde finden sich nur äußerst selten, nirgends Verbände von solchen. Überall drängen sich oft auf weite Strecken hin dicht aneinanderstoßend massenhafte extravasierte rote Blutkörperchen ein. Auch diese machen überall den Eindruck, als ob sie erst vor kurzem aus der Blutbahn ausgetreten wären; ihre Konturen und ihre Färbbarkeit mit Eosin sind überall gut erhalten. Eigentlich nekrotische Partieen innerhalb des Bereichs der Drüsensubstanz sind nicht auffindbar, aber an einigen sehr eng umschriebenen Stellen macht sich ein Zerfall von Kernen zu äußerst feinen, dunkel tingierbaren Partikeln bemerkbar. Pestbazillen in der typischen Form sind mit großer Leichtigkeit in ungeheuren wolkenförmigen Anhäufungen ganz besonders reichlich in den peripheren, den ehemaligen Randsinus entsprechenden Partieen auffindbar. Dabei ist die Färbbarkeit der Bazillen hier eine weit bessere und intensivere als in den spärlichen Häufchen des Primärbubos.

In einzelnen der untersuchten Iliacaldrüsen hat die Leukocytenansammlung bereits zur Bildung umschriebener rundlicher Eiterherde, richtiger Abszesse geführt, während die Blutung hier sehr zurücktritt. Auch hier weist die Bakterienfärbung ausschließlich die Anwesenheit von Pestbazillen nach, nirgends sind (auch nicht mit der Gram'schen und Weigert'schen Färbung) Eitermikroorganismen auffindbar. —

Von den übrigen Organen zeigt sich die Milz mikroskopisch deutlich verändert. Die bei der Sektion schon feststellbare Schwellung ist offenbar durch eine ziemlich reichliche Vermehrung der Pulpazellen bedingt, unter denen große protoplasmareiche Elemente mit polygonalen, rautenförmigen, dann wieder solche mit rundlichen und ovalen Zelleibern und bisweilen mehreren Kernen auffallen. In einzelnen derselben sind deutliche Vakuolen (Fett?) erkennbar. Der Blutgehalt der Pulparäume ist recht gering. Die Trabekel treten sehr deutlich als fast hyalin aussehende Züge hervor, die Follikel treten auch mikroskopisch kaum hervor, sind sehr klein und fast nicht abgrenzbar. In der Umgebung von vielen (namentlich von größeren) Gefäßdurchschnitten ist in der gelockerten Adventitia wieder jene homogene Masse eingelagert, die den Gefäßen der Lymphdrüsen ein so charakteristisches Aussehen verleiht. Bakterien können in der Milz nicht aufgefunden werden.

Die Leber zeigt eine überraschend starke Destruktion. Das trabekuläre Gefüge ist fast gar nicht mehr erkennbar, die Zellbälkchen erscheinen verschoben, vielfach unterbrochen und wie durcheinandergeschüttelt, die einzelnen Leberzellen vergrößert, vielfach mehrkernig, ganz selten mit stark verwaschenem und schwer färbbarem Kern. Ihre Form ist unregelmäßig vieleckig geworden, viele Exemplare zeigen ein geblähtes rundliches Aussehen; dadurch sind natürlich die Berührungsflächen verkleinert, der Verband der Zellen zu Bälkchen stark gelockert. Fettvakuolen sind auch in den

peripheren Acinuspartieen nur ganz spärlich nachweisbar. Alle Kapillarräume sind weit, die Endothelmembranen von den Parenchymzellen abgehoben, die Zelleiber der Endothelien gleichfalls geschwellt; auffallend reichlich sind „Sternzellen“ erkennbar. Bakterien können auch in der Leber mikroskopisch nicht nachgewiesen werden. —

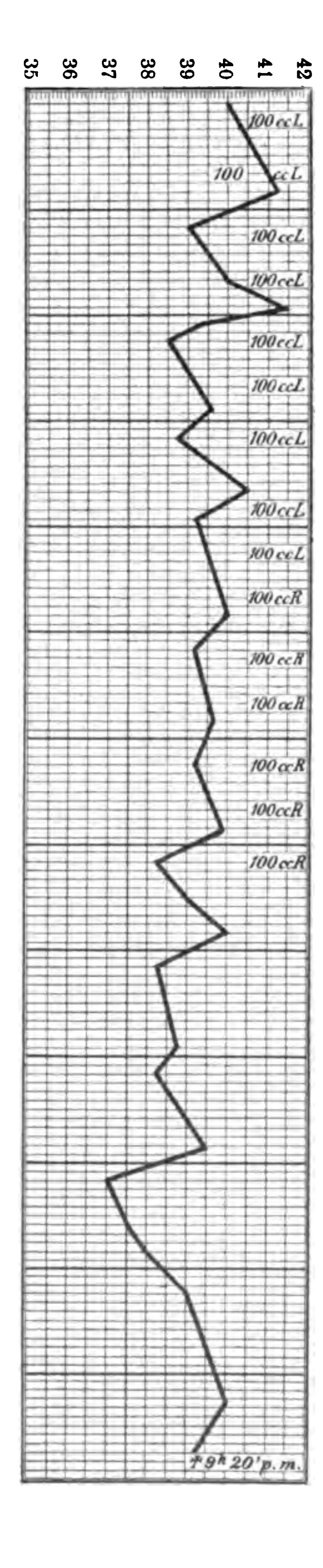
Etwas geringer, wenn auch noch recht deutlich nachweisbar sind die parenchymatös degenerativen Veränderungen in der Niere. In den Tubuli contorti sind viele Epithelien etwas geschwellt und streckenweise von der Tunica propria abgehoben; an einzelnen Stellen macht sich beginnende Bildung von Schaumstrukturen im Protoplasma erkennbar, aber die Kerne sind überall noch färbbar. Die Glomeruli erscheinen ziemlich groß, ihre Gefäßschlingen mit reichlichen roten Blutkörperchen gefüllt; vereinzelte abgeschuppte Epithelien liegen frei im BOWMAN'schen Kapselraum. Die zwischen den Markstrahlen liegenden geraden größeren arteriellen und venösen Gefäße sind ebenfalls ziemlich stark gefüllt. Keine Bakterien auffindbar. Am Herzmuskel findet sich entsprechend dem schon makroskopisch erhobenen Befund eine sehr beträchtliche Verschmälerung der Fasern; die Querstreifung ist nur mangelhaft darstellbar, die Kerne aber gut gefärbt; alle Kapillargefäße ziemlich stark blutgefüllt; die Pigmenthäufchen der Muskelzellen vergrößert. —

Fall V.

Essoo Vittov, 25 J., Arbeiter, Hindu Maharatta. Wurde am 29. Januar 1901 mit 40° Fiebertemperatur in das Spital aufgenommen. Dieser Patient erhielt vom 3. bis 10. Februar nicht weniger als 1500 ccm Heilserum intravenös injiziert und zwar am 3., 4., 5. und 6. Februar zweimal täglich je 100 ccm LUSTIG'sches Heilserum, am 7. Februar 100 ccm LUSTIG'sches und 100 ccm ROUX'sches Heilserum und an den drei letzten Tagen noch weitere 500 ccm von demselben Serum. Der Zustand besserte sich sichtlich unter der Serumbehandlung. Leider waren zu dieser Zeit keine weiteren Quantitäten zur Verfügung, um die eingeschlagene Therapie fortsetzen zu können. Am 15. Krankheitstag erlag der Patient, nachdem das Fieber von neuem bis zu einer Höhe von 40,1° angestiegen war. (Siehe Fieberkurve auf der nächsten Seite.)

Sektionsbericht.

Ziemlich abgemagerte kleine männliche Leiche mit dunkelbraunen Hautdecken. Bulbi eingesunken. Cornae durchsichtig. Abdomen aufgetrieben. In der linken Inguinalgegend parallel zum POUPART'schen Band eine 8 cm lange klaffende Schnittwunde, in deren Grunde grünliche, schmierig-eiterige Massen. Die äußeren inguinalen Lymphdrüsen sind fast gänzlich eitrig exfoliiert, von den inneren Inguinallymphdrüsen hängt ein mehr als bohnengroß geschwelltes Exemplar noch ganz lose mit seiner Umgebung zusammen; die Kapsel stark aufgelockert und eiterig infiltriert. Die iliacalen Lymphdrüsen sind hochgradig geschwellt, ebenso die lumbalen an dem äußeren Rand des Muscul. ileopsoas. Beim Einschneiden entleert sich aus denselben überall dünnflüssiger, grüngelblicher Eiter. Die Vena cava inf. und die Iliacae sind frei durchgängig und enthalten nur dunkles flüssiges Blut. In der linken Vena femoral. unmittelbar unterhalb des PAUPART'schen Bandes das Lumen durch einen weichen, dunkelgrauroten, den Wandungen und den Venenklappen nur locker aufsitzenden Thrombus verlegt.



L = Injektion von Lustig'schem Heilserum, *R* = Injektion von Roux'schem Heilserum.

Fettpolster und Muskulatur sehr gering. Gedärme stark gasig aufgetrieben, Leber von denselben überlagert. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Zwerchfellstand rechts 3. Rippe, links 3. Interkostalraum. Beide Lungen sind fast allseitig mit der Kostal- und Zwerchfellpleura etwas verklebt, doch ziemlich leicht lösbar, am festesten der rechte Mittellappen. Herzbeutel liegt vier Finger breit frei, ist leer.

Die linke Lunge zeigt im Bereich beider Lappen in der Pleura kreisrunde, gelbliche bis zu 3 cm im Durchmesser haltende Flecke, über denen stärkere Gefäßinjektion und eine feine schleierartige, fibrinöse Trübung der Pleura erkennbar. Entsprechend diesen Flecken, welche im Unterlappen auf größere Strecken konfluieren, lassen sich rundlich harte Knoten im Lungengewebe durchfühlen. Beim Einschneiden erweisen sich dieselben als ziemlich scharf umschriebene, z. T. von dunklen hämorrhagischen Höfen umgebene, fast kuglig runde größtenteils subpleural eingestreute, gelblich weiße Herde (Taf. III Fig. 10 u. 11).

Ein Teil derselben ist von ziemlich fester Konsistenz, auf dem Durchschnitt quillt das infiltrierte Gewebe etwas vor; ein anderer Teil zeigt zentrale eiterige Einschmelzung, so daß beim Einschneiden dickflüssiger, rahmiger Eiter zutage tritt. Die betreffenden Abschnitte sind natürlich vollkommen luftleer. Das zwischenliegende Lungengewebe ist sehr blutreich und dunkel, ziemlich gut lufthaltig; die Bronchien enthalten bis in die feineren Verzweigungen grünlich-schleimig-eiterige Massen, die bronchialen Lymphdrüsen sind bis zu Haselnußgröße geschwellt von markig weicher Konsistenz, von ihrer Schnittfläche ebenfalls eine eiterähnliche Masse abstreifbar.

Die rechte Lunge äußerlich fast ganz wie links, auch hier im Bereich aller Lappen rundliche, gelbliche Knoten eingestreut, die z. T. zentral eiterig erweicht und eingeschmolzen und peripher von hämorrhagischen Höfen umgeben sind. Im Mittellappen sind diese Knoten auf große Strecken konfluiert, so daß nahezu der ganze Lappen davon eingenommen und luftleer ist; derselbe zeigt auf dem Durch-

schnitt ein unregelmäßig marmoriertes Aussehen. Die Pleura über diesen Partieen von einem zarten Fibrinhäutchen bedeckt. Bronchien wie links. Bronchiallymphdrüsen sehr geschwellt und erweicht.

Herz von entsprechender Größe. Über der Vorderfläche der Ventrikel zahlreiche dunkle punktförmige Blutaustritte. Subepikardiales Fett gering; Epikard glatt. Beide Ventrikel mit gut entwickelter dunkelbraunroter Muskulatur. In der Wand des linken Ventrikels auf Flachschnitten zahlreiche hellere, verwaschene Fleckchen erkennbar. Klappen schlußfähig frei beweglich. In beiden Kammern und in den Vorhöfen reichlich Fibrin- und Cruorgerinnsel.

Milz vergrößert 19,3 : 11 cm, Dicke 4,3 cm. Kapsel gespannt. Pulpa weich, dunkelbraunrot, vorquellend schmierig abstreifbar. Gerüst und Follikel fast ganz verdeckt.

Leber im ganzen etwas geschwellt. Kapsel durchsichtig; unter derselben an mehreren Stellen im Bereich aller Lappen etwas vorgewölbte, rundliche, punktförmige bis zu $^1/_2$ cm im Durchmesser große Flecken. Beim Einschneiden erkennt man, daß dieselben Herden entsprechen, welche ganz von gelblichem Eiter erfüllt sind. Auch sonst auf der Schnittfläche verstreut zahllose größere und kleinere Eiterherde. Einige derselben sind offenbar von Gallenfarbstoff günlich imbibiert. Die größten dieser Herde stellen etwas zackig begrenzte und von flüssigem Eiter erfüllte Höhlen dar. Im übrigen die Ascinuszeichnung kaum erkennbar, Gewebe gleichmäßig graubraun. Blutgehalt gering. Größere Pfortaderzweige frei durchgängig. Gallenblase enthält ca. 8 ccm dunkle zähe Galle. Hiluslymphdrüsen nicht geschwellt.

Beide Nieren ziemlich groß, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, blaß. Auf der Schnittfläche besonders linkerseits die Glomeruli in der Rinde als graugelbliche Pünktchen deutlich geschwellt, leicht vorragend; in der rechten Niere sind dieselben etwas kleiner und dunkel injiziert; die übrige Rinde blaß, nicht verbreitert. Keinerlei Einlagerungen erkennbar. Markkegel dunkler, Nierenbecken nicht erweitert.

Magen mit im Fundus kadaverös macerierter Schleimhaut; im übrigen ist dieselbe etwas granuliert, ohne Blutaustritte. Darmkanal ohne pathologischen Befund. Mesenteriallymphdrüsen nicht geschwellt.

Harnblase mit fast reinweißer, ganz glatter Mucosa.

Hoden groß, weich, sehr blaß, ohne Einlagerungen. Schleimhaut des Rachens und des Kehlkopfeinganges etwas geschwellt. Am linken Stimmband stärkere Injektion und kleine oberflächliche Substanzverluste der Mucosa. In der Trachea intensive Injektion, peritracheale Lymphdrüsen stark geschwellt, ganz weich, mit reichlich abstreifbarem, eiterähnlichen Saft.

Weiche Schädeldecken intakt. Schädeldach dünnwandig, dolichocephal, symmetrisch. Dura mater gespannt. Im Längsblutleiter dunkles, flüssiges Blut. Im Subduralraum sehr reichlich klare, wässerige Flüssigkeit, ebensolche zwischen den weichen Häuten. Pia mater mäßig injiziert, überall an Konvexität und Basis ganz durchscheinend. Pacchionische Granulationen gar nicht vorhanden. Gehirnsubstanz ist in allen Teilen hochgradig durchfeuchtet, graue Rinde gut abgesetzt, ziemlich breit. Weißes Marklager im Zentrum semiovale mit reichlichem, sehr rasch und breit auseinanderfließenden Blutpunkten. Alle Ventrikel nicht erweitert, mit glattem Ependym und ganz klarem Liquor gefüllt. Die basalen Ganglien sind deutlich gezeichnet, überall in der grauen Substanz verwaschene graue Fleckchen erkennbar; Pons, Kleinhirn und Medulla oblongata ohne pathologischen Befund.

Diagnose: Bubonenpest. Vereiterter und größtenteils exfoliierter primärer Bubo der linksseitigen inguinalen Lymphdrüsen. Bubonen II. Ordnung der linken iliacalen Lymphdrüsen in eiteriger Einschmelzung. Beginnende Thrombose der Vena femoralis links. Multiple embolische eiterige Pneumonieen in beiden Lungen mit Konfluieren in den Unterlappen. Erweichung und Schwellung der peribronchialen und peritrachealen Lymphdrüsen. Multiple embolische Abscesse in der Leber. Milztumor. Eiterige Bronchitis. Pestpyämie.

Im Eiter der Bubonen, der Lungen- und Leberherde mikroskopisch massenhafte Pestbazillen nachgewiesen.

Histologische Untersuchung.

In den zur Untersuchung verwendeten iliacalen Lymphdrüsen ist die Drüsenstruktur ganz zerstört. Umgebendes Bindegewebe und Kapseln sind gleichmäßig von dichten Leukocyten infiltriert, denen nur wenige rote Blutkörperchen beigemengt sind. Der größte Teil der eigentlichen Drüsensubstanz ist in eine kernlose, nahezu homogene, nur mit Eosin stark färbbare Masse umgewandelt, in der sich auch kleine Kerntrümmer nur mehr ganz spärlich auffinden lassen. An einzelnen Stellen finden sich umschriebene rundliche Haufen von Leukocyten, deren Zentrum meist von einer granulierten Masse eingenommen ist. Die stark dilatierten Gefäße sind größtenteils von Fibrinthromben verlegt, ihre Wandungen bis an die Intima heran von fragmentiertkernigen Leukocyten durchsetzt. Die Bakterienfärbung mit Karbolthionin läßt keine deutlichen Pestbazillen mehr hervortreten. Es finden sich wohl an vielen Punkten mehr oder weniger stark granulierte Haufen aber einzelne Bakterienindividuen sind nicht darstellbar. Auch die GRAM'sche Färbung ergibt ein negatives Resultat.

Es ist also neben der Vereiterung zu einer sehr ausgedehnten Nekrose gekommen, Vorgänge, die sich schon nach dem makroskopischen Befund vermuten ließen. Bemerkenswert ist auch hier, daß gleichzeitig mit dem Schwunde des Zellmaterials bzw. dessen Umwandlung in eine mortifizierte Gewebsmasse auch die Darstellbarkeit der Bakterien verloren geht. Auch der Umstand, daß keine anderweitigen Bakterien, namentlich Eitermikroorganismen auffindbar sind, verdient Beachtung, weil von vielen Seiten behauptet worden ist, daß die in den Bubonen auftretenden Eiterungen ihre Ursache immer in einer Sekundäraffektion mit Staphylokokken haben müßten. Wären dieselben aber in irgendwie nennenswerter Quantität vorhanden, so könnte sie der färberischen Darstellung namentlich mit Hilfe der GRAM'schen Methode kaum entgehen.

Die mikroskopische Untersuchung der Tonsillen läßt außer sehr starker Blutfüllung nichts Abnormes erkennen; in einigen der tiefen Recessus finden sich Fremdkörper pflanzlicher Natur, welche offenbar von Nahrungsbestandteilen stammen.

Von ganz besonderem Interesse ist in diesem Fall der Befund an den Lungen (Taf. III Fig. 10 u. 11, u. Taf. XII Fig. 25 u. 26).

Die Präparate bieten je nach der Entnahmestelle etwas verschiedene Bilder. Überall sind die Gefäße dilatiert und von offenbar in Stagnation geratenen roten Blutkörperchen überfüllt, namentlich die peripheren subpleuralen Venen sind hochgradig dilatiert und zeigen Randstellung der Leukocyten. Die Alveolarräume sind in den untersuchten Partieen überall ausgedehnt und von zelligen Anhäufungen und Bakterien erfüllt. Die Fibrinfärbung ergibt nur eine minimale Ausbeute, lediglich auf der Pleura sind einige Fibrinfäden aufgelagert und zuweilen finden sich kleine Faserstoff-

sternchen in dem Gefäßinhalt zwischen den Erythrocyten, in den Alveolen selbst ist Fibrin nicht nachweisbar. Dieselben sind auf weite Strecken hin vollgestopft mit Leukocyten mit fragmentierten Kernen, neben denen die Alveolarepithelien nur mehr schwer nachweisbar sind. Soweit diese dichte zellige Infiltration reicht, sind auch die Pestbazillen in ganz kolossalen Anhäufungen innerhalb der Alveolen vorhanden. Schon bei den gewöhnlichen Färbungen mit Hämatoxylin und Eosin sowie mit Kochenille und Karmin treten diese Zoogloeen als fein granulierte, unregelmäßig zackige, verzweigte Flecke hervor, nach Ausführung einer eigentlichen Bakterienfärbung aber mit Methylenblau oder Karbolthionin erscheinen sie als dunkle Einlagerungen, die schon makroskopisch in den Schnitten ganz deutlich sichtbar sind und denselben ein feinfleckiges Aussehen verleihen. An vielen Stellen machen tatsächlich diese Bakterienwucherungen den größten Teil des Inhaltes der Alveolen aus, und die Eiterkörperchen sind dann nur verhältnismäßig spärlich in einzelne ausgesparte Löcher und Lücken eingestreut, an anderen Punkten, wo die Leukocyten dichter liegen, drängen sich die Bakterien in strangförmigen Zügen dazwischen. Der Erhaltungszustand der Bazillen ist überall ein ausgezeichneter, die Färbung eine gleichmäßig gute; bei Anwendung starker Vergrößerung tritt die bipolare Tinktion und die hellere Bakterienmitte sehr deutlich hervor.

Da wo die Infiltration und Bakterienanhäufung etwas weniger dicht ist, sieht man auch größere blasige Zellen mit großen bläschenförmigen Kernen beigemischt, der Wandbelag der Alveolen ist vielfach dann in zusammenhängenden Lagen abgehoben (Taf. XII Fig. 26), die Alveolarepithelien geschwellt und von spindelförmiger bis rautenförmiger Gestalt. Nur an wenigen Stellen und dann immer an der äußersten Grenze der Infiltrationsbezirke gegen das relativ normale Gewebe zu sieht man einige Alveolen ganz oder teilweise von runden, plasmareichen, blassen Zellen, ähnlich wie bei Katarrhalpneumonieen, ausgefüllt. Ganz regelmäßig finden sich in der Umgebung der so veränderten Lungenpartieen namentlich in Herden, welche der Pleura genähert liegen, Zonen, in denen die Alveolen fast nur von roten Blutkörperchen äußerst dicht ausgefüllt sind und zwar so intensiv, daß die Alveolarwände hier ganz zurücktreten, wo also das typische Bild der hämorrhagischen Infarzierung entstanden ist. Diese hämorrhagischen Randzonen sind von wechselnder Breite, nehmen aber im allgemeinen an Ausdehnung mit der Größe der Herde zu. Pestbazillen lassen sich auch in ihnen, aber nur in Form dünnerer, durchsichtiger Wölkchen, niemals in Form kompakter Klumpen nachweisen.

Auch die kleineren und kleinsten Bronchien zeigen überall eine dem Infiltrationsprozesse im Lungengewebe parallele Veränderung. Gewöhnlich ist das Epithel in zusammenhängenden Zeilen von der Unterlage abgehoben, manchmal sind kleine Häufchen der cylindrischen Epithelien ins Lumen verlagert; dieses selbst ist überall fast ganz von dichten Leukocyten ausgefüllt, zwischen denen Pestbazillen in wechselnder Menge eingestreut sind. Bisweilen ist die Zahl der letzteren auch hier eine sehr beträchtliche.

Die Milz läßt eine sehr bedeutende Vermehrung der Pulpaelemente erkennen. Die Follikel sind klein, locker, bestehen nur aus wenigen Reihen von Lymphocyten und sind unscharf gegen die Umgebung abgegrenzt, auch das Gerüst der Trabekel tritt nur wenig vor. Die breiten Pulparäume aber sind überfüllt von massenhaften, dicht zusammenliegenden, großen, rundlichen, ovalen, spindelförmigen oder polygonalen Zellen mit großen chromatinreichen, manchmal auch mit mehreren Kernen, dazwischen drängen sich nur wenige

kleine Lymphocyten und ganz vereinzelte Leukocyten. Die Gefäßräume sind nur sehr wenig erkennbar, die roten Blutkörperchen sehr spärlich. In dem Inhalt durchschnittener größerer Gefäße zeigen sich ebenfalls zahlreiche große rundliche oder spindelförmige Zellelemente von dem gleichen Aussehen wie in den Pulparäumen. Bakterien lassen sich nirgends nachweisen; auch die genaueste Durchsuchung der Präparate ergibt keinen Anhaltspunkt für die Anwesenheit von solchen.

In der Leber lassen sich abgesehen von den umschriebenen Abszeßherden kaum pathologische Veränderungen auffinden. Der trabekuläre Zusammenhang der Leberzellen ist überall gut erhalten, die letzteren selbst von normaler Gestalt und Größe mit gut färbbaren Kernen. Die Gefäßräume der Kapillaren sind von geringer Breite und nur wenig gefüllt. Die Abszeßherde lassen an ihrem Rande deutlich drei verschiedene Zonen erkennen. In der äußeren sind die Leberzellbälkchen aus ihrer regulären Lage gebracht und zu schmalen konzentrisch der Oberfläche des kugligen Abszeßherdes aufgelagerten Zellreihen umgewandelt. In den inneren Lagen dieser Zone ist offenbar durch den Binnendruck der Eiteransammlung die Verschmälerung der Leberzellen eine so starke geworden, daß sie nur mehr als dünne, nahezu spindelförmige Zellelemente häutchenartig um den Herd gelagert sind; vor Verwechslungen mit wirklichen Bindegewebszellen schützt der große, blasse, bläschenförmige Kern und der Zusammenhang mit den außen angrenzenden Lebertrabekeln. Es folgt nun nach innen eine lichte, lockere Zone, in welcher der trabekuläre Zusammenhang gänzlich gelöst ist. Es liegen hier sehr große, blasige, kugelig gestaltete Zellen mit sehr blassen, chromatinarmen Kernen und vielfach von Fettvakuolen durchsetzten Zelleibern. In den Protoplasmakörper von einzelnen Exemplaren dieser Zellen sind Leukocyten eingedrungen. Auch diese Elemente stammen zweifellos von den Leberzellen selbst ab, nur haben sie infolge Auflösung des Bälkchenverbandes, Verquellung und Einlagerung von Fettropfen eine rundliche Form angenommen. Vereinzelt drängen sich auch hier schon fragmentiertkernige Leukocyten dazwischen. Die nächste Zone gegen innen zu wird durch fortschreitende Auflösung der Zelleiber und Zerfall der Kerne charakterisiert. Die Zellkonturen sind hier nur noch schwer wahrnehmbar, die Kerne zu einem sehr feinen, aus zackigen, staubförmigen Partikeln bestehenden Detritus umgewandelt. Die Zone besitzt nur eine geringe, an verschiedenen Punkten der Abszeßperipherie ungleichmäßige Breite und geht infolge der immer dichter werdenden Einschiebung von Leukocyten fast unmerklich in den eigentlichen Abszessinhalt über, welcher lediglich aus eng zusammenliegenden Eiterkörperchen besteht, welche alle Stadien der Kernfragmentierung aufweisen.

Mikroorganismen sind merkwürdigerweise weder im Abszeßinneren, noch an seiner Peripherie nachweisbar.

In der Niere fällt mit Ausnahme einiger, offenbar schon älterer bindegewebiger kleiner Verdichtungsherde in der Rinde der gute Erhaltungszustand des Parenchyms auf. In einigen der ziemlich stark blutgefüllten Glomeruli lassen sich ganz vereinzelte, losgestoßene Epithelien nachweisen, das Harnkanälchenepithel. liegt aber seiner Unterlage überall gut an und weist keinerlei Strukturveränderungen auf.

An dem ebenfalls untersuchten Gehirn und Rückenmark lassen sich mikroskopisch keine Veränderungen auffinden.

Fall VI.

Ralanji Kala, 30 J., Elefantenführer. Hindu Bania. Wurde am 12. Februar 1901, abends, mit subnormaler Körpertemperatur aufgenommen. Exitus nach 2 Tagen.

Sektionsbericht.

Ziemlich kleiner männlicher Körper in reduziertem Ernährungszustand. Hautdecken dunkelbraun. Keine Ödeme. Leichenstarre vorhanden; Totenflecke nicht sichtbar. Fettpolster fast ganz geschwunden, Muskulatur gering, äußerst blaß. In der linken Inguinalgegend eine halbtaubeneigroße Vorragung unterhalb des POUPART'schen Bandes; durch die Haut hier einzelne Knoten durchfühlbar. Das Unterhautzellgewebe ist hier in geringer Ausdehnung von klarer, seröser Flüssigkeit durchsetzt; die äußeren inguinalen Lymphdrüsen (femor. Dr.) sind bis zu Taubeneigröße geschwellt, von weich-elastischer Konsistenz, ihre Kapsel aufgelockert und serös durchfeuchtet. Auf dem Durchschnitt zeigen dieselben ein unregelmäßig fleckiges Aussehen; die zentralen Partieen von hellgraugelber Farbe und härterer Konsistenz; die peripheren Teile dunkelgraurot, von einzelnen schwärzlichen Blutpunkten durchsetzt; die zentrale Schicht setzt sich mit einigen zackigen Ausläufern gegen die Peripherie zu fort. Die einzelnen Drüsen noch gut voneinander isolierbar; die inneren Inguinaldrüsen ebenfalls geschwellt, doch nicht so bedeutend wie die äußeren, auf dem Durchschnitt ebenfalls graurot, von fast markiger Konsistenz. Die iliacalen Drüsen bilden am inneren unteren Rand des Musculus ileopsoas einen ca. 5 cm langen wurstförmigen, daumendicken Strang, welcher nach oben bis auf die Höhe des Scheitels der gefüllten Harnblase reicht und der Blasenwand unmittelbar anliegt; der Peritonealüberzug über denselben ganz glatt, glänzend und blaß; auf dem Durchschnitt zeigen diese Drüsen fortgeschrittene Erweichung, die zentralen Partien quellen als eine schmutzig graurote, eiterähnliche Masse vor. Alle lumbalen Drüsen sind gleichfalls geschwellt bis zu Bohnengröße und lassen sich als zusammenhängender Strang mit den retroperitonealen Lymphdrüsen links von der Wirbelsäule bis fast auf die Höhe des Zwerchfells verfolgen. Sie zeigen auf dem Durchschnitt noch deutlich unterscheidbare Mark- und Rindensubstanz, ihre Konsistenz ist herabgesetzt.

In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Alle Darmabschnitte stark gasig gebläht, Leber ganz überlagert, Zwerchfellstand beiderseits 4. Rippe. Herzbeutel handbreit vorliegend enthält etwa 20 ccm blutig tingierte Flüssigkeit. Beide Lungen frei. In beiden Pleurahöhlen je ca. 25 ccm blutig tingiertes Serum.

Beide Lungen zeigen im Bereich aller Lappen verstreut äußerlich dunkelblaurote unscharf begrenzte Flecken, denen auf dem Durchschnitt ganz von Blut durchsetzte, milzähnlich kompakte, luftleere Herde entsprechen. Ihre Größe schwankt von Erbsen- bis Taubeneigröße. An einzelnen Stellen zeigt die Pleura über diesen Herden einen ganz leichten schleierartigen Fibrinbeschlag. Die Arterien enthalten beiderseits nur flüssiges Blut. Das zwischen den Herden liegende Lungengewebe ist besonders in den unteren Partieen stärker durchfeuchtet und blutreich, aber überall noch lufthaltig. In allen Bronchien reichlich blutig tingiertes, schleimig-eiteriges Sekret; Schleimhaut dunkel imbibiert.

H e r z von geringem Umfang, Epikard glatt, durchsichtig, fettarm. Ventrikel eng, in der Muskulatur des linken Ventrikels, besonders in den Papillarmuskeln verwaschene, bandförmige, dunklere, offenbar von Hämorrhagieen durchsetzte Fleckchen erkennbar. Konsistenz der Muskulatur derb. Endokard glatt; Klappen schlußfähig und ohne Auflagerungen. In allen Herzabschnitten reichlich Cruor und Fibringerinnsel.

M i l z 18,5 : 10 cm. Kapsel etwas runzelig, Pulpa schlaff, blaß graurot, leicht vorquellend, Gerüst in den peripheren Teilen ziemlich deutlich. Follikel nicht erkennbar.

L e b e r klein, äußerst blaß. An der Vorderseite einige nicht sehr scharf begrenzte gelblichweiße Flecken. Gewebe auf dem Durchschnitt gleichmäßig hellgrau. Läppchenzeichnung nicht erkennbar. Gallenblase enthält ca. 10 ccm dunkelgrüne Galle.

Beide N i e r e n von gehöriger Größe, Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche glatt, blaß. Auf dem Durchschnitt in der Rinde die Glomeruli deutlich vergrößert, als leicht vorquellende, graurote und halbdurchscheinende Pünktchen erkennbar. Aufsteigende Gefäße wenig gefüllt. Markkegel etwas dunkler. Nierenbecken eng.

Magenschleimhaut sehr blaß und ganz intakt; ebenso die Darmmucosa. Mesenteriale Lymphdrüsen nicht geschwellt.

D i a g n o s e: Bubonenpest. Primärer Buba der äußeren inguinalen Lymphdrüsen; Bubonen 2. Ordnung der iliacalen Lymphdrüsen. Schwellung der lumbalen und retroperitonealen Lymphdrüsen. Blutungsherde in beiden Lungen. Diff. Bronchitis.

Histologischer Befund.

Die Kapsel und das umgebende Binde- und Fettgewebe der inneren inguinalen Lymphdrüsen ist dicht von fragmentiertkernigen Leukocyten durchsetzt, die Bindegewebslamellen sind durch geronnene Ödemflüssigkeit auseinandergedrängt, in welcher neben Eiterkörperchen große, blasig verquollene, rundliche Zellen suspendiert sind. Auch die in der Kapsel gelegenen Lymphgefäße sind teils von geronnenen Massen, teils von verquollenen Zellen ausgefüllt. Fast alle Lumina der Blutgefäße in der Umgebung der Lymphdrüse sind durch verfilzte Fibrinfäden mit wenigen eingeschlossenen Leukocyten verschlossen. Das Lymphdrüsengewebe selbst ist zerstört und soweit es nicht in eine kompakte nekrotische Masse umgewandelt ist, von Eiterherden durchsetzt. Pestbazillen lassen sich nicht besonders zahlreich namentlich in der geronnenen Ödemflüssigkeit, vereinzelt auch in dem Thrombusinhalt der Gefäße nachweisen.

In mehreren zur Untersuchung gekommenen r e t r o p e r i t o n e a l e n L y m p h d r ü s e n erkennt man die ersten und leichtesten Stadien der Veränderung, welche sich makroskopisch nur in einer leichten Schwellung und geringen Herabsetzung der Konsistenz kundgeben. Vor allem sind alle Blutgefäße dieser Drüsen und zwar sowohl die größeren Hilusgefäße wie auch die durch Rinden- und Marksubstanz der Drüse selbst hindurchziehenden feinen Gefäße enorm ektatisch und mit roten Blutkörperchen gefüllt, so daß der Schnitt wie ein in allen Teilen wohlgelungenes Injektionspräparat aussieht. Im Inhalt der meisten dieser Gefäße sind sehr viele weiße Blutkörperchen bemerklich, die zum Teil in deutlicher Wandstellung angeordnet sind, doch läßt sich noch nirgends Fibrin nachweisen. Im übrigen ist die Struktur der Lymphdrüse deutlich erhalten; in den etwas verbreiterten Randsinus sind

neben spärlichen Lymphocyten reichliche, rauten- und spindelförmige Zellen, offenbar desquamierte und vermehrte Endothelien zu erkennen. Bakterien lassen sich mikroskopisch nicht auffinden.

Von großem Interesse sind auch in diesem Fall die Lungenherde. Hauptsächlich bestehen dieselben aus Hämorrhagieen und zwar sind stellenweise die roten Blutkörperchen so dicht innerhalb der Alveolen gedrängt wie in hämorrhagischen Infarktherden; auch die zugehörigen Blutgefäße sind mit Erythrocyten vollgepfropft, die offenbar im Zustand der Stase sich befinden. Fibrin läßt sich nicht nachweisen. An den Rändern sind diesen Blutungsherden nach außen zu immer reichlicher werdende Leukocyten beigemengt und die äußerste den Herd umgebende Zone trägt den entschiedenen Charakter einer eiterigen Pneumonie, hier sind die fragmentiertkernigen Leukocyten nur mit wenigen losgestoßenen Alveolarepithelien gemengt.

In sehr viel größerer Ausdehnung zeigen sich die Bronchien ergriffen. Alle mittleren und kleinen Zweige sind erfüllt von Eiterkörperchen. Ihr Epithelsaum ist gewöhnlich lückenhaft, Leukocyten haben sich zwischen den Epithelien eingedrängt. An anderen Stellen sind die letzteren geschwellt und zeichnen sich oft durch ganz besonders große, dunkel färbbare Kerne aus (vgl. Taf. XIII, Fig. 27). Viele Epithelien sind losgestoßen und in Form kleiner zusammenhängender, zeilenförmiger Häufchen in das Lumen zu den Eiterkörperchen geraten. Daneben lassen sich mit Leichtigkeit überall sehr große Mengen von Pestbazillen zur Darstellung bringen, die teils locker eingestreut, teils in dichten Haufen geballt zwischen den Zellen liegen.

An der Niere läßt sich auch mikroskopisch außer starker Blutfüllung der aufsteigenden Gefäße und der Glomeruli nichts Besonderes auffinden.

In der Leber zeigt sich eine leichte Lockerung des trabekulären Verbandes und Schwellung der Zellen. Die parenchymatöse Veränderung gibt sich besonders auch dadurch kund, daß sich in dem Inhalt der größeren venösen Blutgefäße zahlreiche eingeschwemmte Leberzellen auffinden lassen. Bakterien sind nicht nachweisbar.

In der Milz prävalieren ähnlich wie in dem vorigen Falle die vielgestaltigen Pulpazellelemente, während die Follikel nur sehr klein und schwer abgrenzbar sind.

Am Myokard ist die sog. fragmentatio sehr stark ausgesprochen; an vielen Stellen drängen sich spindelförmige Häufchen von extravaskulären Erythrocyten zwischen die Muskelbündel. Im Interstitium keine Veränderung.

Fall VII.

Bhennabui, Tochter des Gamaji, 7 Jahre altes Mädchen.

Am 13. Februar 1901 mit der Angabe eingebracht, daß das Kind vor 2 Tagen erkrankt sei. Temperatur bei der Aufnahme 39,4°, sinkt rasch auf 35,8°. Tod am Morgen des 4. Krankheitstages.

Sektionsbericht.

Weibliche kindliche Leiche in reduziertem Ernährungszustand mit dunkelbraunen Hautdecken. An der Haut der rechten Schläfe ein etwa 2 cm breiter und 3 cm langer zackiger Substanzverlust der Oberhaut, Corium hier freiliegend aber ganz erhalten. Die rechte Wangenseite diffus geschwellt; in der rechten Achselhöhle die vergrößerten Lymphdrüsen deutlich durchfühlbar. In

der Haut des Gesichtes, besonders in der Umgebung des Mundes kleine, nur 2—3 mm im Durchmesser haltende, bläulich durchschimmernde Blutaustritte. Fettpolster und Muskulatur sehr gering. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Leber von den geblähten Darmschlingen überlagert. Zwerchfellstand beiderseits 4. Rippe. Herzbeutel liegt einen Finger breit frei, ist leer. Beide Lungen frei, beide Pleurahöhlen leer. In der Mundhöhle mehrere zusammengerollte Ascarisexemplare. Schleimhaut des Rachens und Kehlkopfeinganges bläulich, nicht geschwellt. Larynx- und obere Trachealschleimhaut blaß; in der unteren Trachea und in den Bronchien die Schleimhaut blutig imbibiert; in allen Bronchien bis in die feineren Verzweigungen blutig tingierter eitergemischter reichlicher Schleim.

Beide Lungen mit glatter durchsichtiger Pleura. Gewebe aller Lappen gut lufthaltig, nur im rechten Unterlappen unscharf umschriebene bis bohnengroße, gelbbräunliche Herde mit dunklerer Umgebung, in deren Bereich der Luftgehalt aufgehoben. Tracheal- und Bifurkationslymphdrüsen bohnengroß geschwellt.

Herz klein, Epikard glatt und fleckenlos. Subepikardiales Fett sehr gering. Beide Ventrikel eng, Muskulatur blaß, von anscheinend gleichmäßiger Struktur. Klappen gut schlußfähig. In allen Herzabschnitten reichliche Gerinnselmassen.

Milz in allen Durchmessern vergrößert, über der Konvexität 11,5 : 8,0, Kapsel gespannt. Pulpa ziemlich weich, graurot, etwas vorquellend; an vielen Stellen kleine, gelbliche, zackige Punkte mit dunklen Hämorrhagieen erkennbar. Follikel und Gerüst daneben kaum sichtbar.

Leber von entsprechender Größe, unter der Kapsel allenthalben sehr zahlreiche dunkle, punktförmige Blutaustritte. Gewebe äußerst blaß, brüchig, weich und unregelmäßig fleckig; acinöse Zeichnung nicht erkennbar. Auch auf dem Durchschnitt allenthalben verstreut feine dunkle Blutaustritte. Gallenblase enthält ungefähr 10 ccm zähe dunkle Galle.

Beide Nieren etwas geschwellt. Faserkapsel sehr leicht abstreifbar, Oberfläche glatt, blaß, von sehr zahlreichen dunkelroten, feinen Pünktchen übersät. Auch auf dem Durchschnitt in der Rinde allenthalben feine dunkle Blutaustritte, namentlich unmittelbar unter der Oberfläche kleine dreieckige Blutaustritte.

Glomeruli ebenfalls sehr dunkel, vorspringend, vergrößert. Markkegel blaß, Nierenbecken eng.

Magen mit sehr blasser Schleimhaut, in derselben einige flache kleine Hämorrhagieen. Im Dünn- und Dickdarm zahlreiche Ascaris. PAYER'sche Plaques vereinzelt bläulichrot, von Blutaustritten durchsetzt. Mesenterialdrüsen klein.

Die Lymphdrüsen der rechten Achselhöhle sind bis über Bohnengröße geschwellt, noch gut voneinander abgrenzbar, in dem zwischenliegenden Fett- und Bindegewebe und in der Drüsenkapsel Blutungen. Drüse auf dem Durchschnitt markig vorquellend, dunkelrot von Blutpunkten durchsetzt aber nicht erweicht, einzelne kleinere Stellen hellgraugelb.

In dem anliegenden Plexus brachialis zeigen die Nervenscheiden ein fleckiges Aussehen, in dieselben zahlreiche Blutpunkte eingelagert.

Alle übrigen Lymphdrüsen makroskopisch nicht verändert.

Diagnose: Bubonenpest. Solitärer Bubo in der rechten Achselhöhle. Schwellung der trachealen Lymphdrüsen. Primäre Pestnekrose in der Haut der rechten Schläfe. Multiple Hämorrhagieen in der Haut des

Gesichtes, in Milz, Leber, Nieren, Magen- und Darmserosa. Diffuse Bronchitis.

Histologischer Befund.

Schnitte aus dem primären Bubo und dessen nächster Umgebung zeigen sowohl das Lymphdrüsen- wie das adnexe Binde- und Fettgewebe überschwemmt von roten Blutkörperchen. In den Fettmaschen finden sich daneben sehr reichliche Leukocyten angehäuft, welche innerhalb der Drüse nur herdweise in größeren Mengen eingesprengt sind. Im periglandulären Gewebe sind auch die Pestbazillen in kolossalen wolkenförmigen Haufen darstellbar. Die Drüsenstruktur ist ganz verwischt; soweit das Gewebe nicht durch dicht gedrängte Erythrocyten und an manchen Stellen durch ebenso dichte Ansammlungen von Eiterkörperchen verdeckt ist, stellt es eine nahezu strukturlose, nekrotische Masse dar. Auch Pestbazillen sind innerhalb der so veränderten Lymphdrüse nicht mehr deutlich nachweisbar, obgleich unregelmäßig verzweigte und wurstförmige Haufen, welche nach Färbung mit polychromem Methylenblau und mit Karbolthionin Andeutung einer feinen Granulierung erkennen lassen, offenbar den gleichfalls im Absterben begriffenen Bazillenhaufen entsprechen. Auch in dem Bindegewebe zwischen den Nervensträngen des Plexus brachialis, zwischen den aufgelockerten Fasern des Perineurium externum, ja sogar im Endoneurium sind große Mengen von Pestbazillen und zwar hier in sehr gut färbbarem Zustand auffindbar.

Die kleineren Lymphdrüsen in der Umgebung der zum primären Bubo umgewandelten Drüse (Taf. I Fig. 3) lassen bei weitem keine so starke Destruktion, aber eine hochgradige Überschwemmung der Randsinus und in geringerem Grade auch der inneren Sinusräume mit Leukocyten und dicht gedrängte Pestbazillenhaufen erkennen. Außerdem sind alle Blutgefäße in der Umgebung dieser kleineren Drüsen durch Fibrin- und Leukocytenthromben verlegt, in denen ebenfalls viele Bazillen eingesprengt sind.

Ein wesentlich anderes Verhalten zeigen die ebenfalls als stark geschwellt befundenen peritrachealen (Bifurkations-) Lymphdrüsen: Hier ist die Drüsenstruktur noch sehr gut erhalten, Kapsel, Follikel und Markstränge abgrenzbar, alle Kerne gut zu färben, aber schon die Betrachtung mit ganz schwachen Vergrößerungen läßt den Grund der Schwellung erkennen: Überall in den Sinusräumen sind sehr große, mit Karbolthionin sich dunkelblau tingierende, klumpige Massen eingelagert, welche sich mit starken Systemen leicht in enorme Schwärme von Pestbazillen auflösen lassen. Trotzdem diese ungeheuren Mengen von Mikroorganismen die weit auseinander gedrängten Sinusräume ganz erfüllen und von da in etwas lichteren Haufen bis in die Peripherie eindringen, sind doch die zelligen Veränderungen nur äußerst geringe, so daß es sich wohl um einen erst kurze Zeit vor dem Tode erfolgten Massenimport, wenn nicht gar vielleicht zum Teil um eine postmortale Wucherung der Bakterien gehandelt haben kann. Nur die Blutgefäße, namentlich die venösen Bahnen, zeigen auch hier sehr starke Ektasie und deutliche Randstellung der weißen Elemente. Auch in ihrem Lumen, meist der Innenwand angelagert, finden sich reichliche Häufchen von Pestbazillen.

In den umschriebenen, infiltrierten Lungenherden sind die Alveolen ganz ähnlich wie in Fall V ausgestopft von massenhaften sehr dicht gelagerten Leukocyten, die Alveolarwände dünn und zusammengedrängt. In vielen Alveolen sind daneben Fibrinbüschel nachweisbar, die aber dann immer in den peripheren Teilen der ektatischen Alveolen liegen und vielfach die KOHN-

schen Stigmen oder Porenkanäle durchsetzen. Pestbazillen sind überall in großen Mengen zwischen den Eiterkörperchen vorhanden, auch in den Gefäßen reichliche Fibrinabscheidungen in Form zierlicher Sternchenfiguren.

Die Milz ist an den meisten Stellen aber nicht überall gleichmäßig ziemlich blutreich. In den Lakunen sind die Endothelien sehr deutlich und meist geschwellt, so daß sie als zackige Linien hervortreten. Die Follikel sind ziemlich klein aber gut abgegrenzt; in der Umgebung der Durchschnitte der Arteriae penicillatae sind wieder reichlich jene großen polygonalen, manchmal mit zipfelförmigen Ausläufern besetzten Zellen mit großen, dunklen Kernen zu sehen (Taf. XI Fig. 24), die sich schon in mehreren Fällen fanden und die in manchen Beziehungen an das bei Diphtherie oft beobachtete Verhalten der Follikel erinnern. Außerdem lassen sich gerade in der Umgebung der die Follikel durchbohrenden Arterien in allen Schnitten massenhafte Pestbazillen nachweisen (Fig. 24), die in Form von dicken Mänteln die Gefäße umgeben und außerdem auch in deren Lumen auffindbar sind.

In der Leber ist der trabekuläre Zusammenhang der Zellen sehr deutlich gelockert, die Zellen geschwellt und in allen Zonen der Acini von reichlichen Fettvakuolen durchsetzt. Das GLISSON'sche Gewebe ist überall verbreitert und an vielen Stellen von förmlich follikelartigen Bildungen durchsetzt, d. h. von Anhäufungen kleiner Rundzellen, denen an manchen Stellen eine wechselnde Menge von freien Erythrocyten beigemengt ist. Pestbazillen finden sich innerhalb dieser Rundzelleninfiltrationen nur spärlich, dagegen wie bei der Lagerung des Falles nicht anders zu erwarten, in größeren Mengen innerhalb der größeren Gefäße. In den Venendurchschnitten machen sich auch wieder freie eingespülte Leberzellen vereinzelt bemerklich.

In der Niere ist das Parenchym ausgezeichnet erhalten, nur zeigen sich, wie schon makroskopisch erkennbar, subkapsulär sowie in den tieferen Schichten des Labyrinthes und im Mark kleine umschriebene Blutaustritte. Überall in den Gefäßschlingen der Glomeruli wie auch in dem Inhalt der sonstigen größeren und kleineren Blutgefäße sind reichliche Pestbakterien nachweisbar, die stellenweise, besonders in kleinen Gefäßen der Marksubstanz zu förmlichen Embolusbildungen geführt haben. Letztere sind wohl als die Ursache der Blutaustritte anzusprechen und geben einen deutlichen Beweis dafür ab, daß es sich nicht etwa um einen postmortalen Import von Bazillen handelt.

Am Herz finden sich zwischen den Trabekeln und bis in den äußersten Tiefen des zwischen denselben gelegenen Endokardrecessus sehr ausgedehnte, fast nur aus Leukocyten und wenigen Blutplättchen bestehende Thromben. In diesen sind wiederum ganze Schwärme von vorzüglich färbbaren Pestbazillen suspendiert, die aber die Grenze des Endokards nirgends überschreiten und nicht in die Muskulatur eindringen. Letztere ist gut erhalten.

Der Fall ist also ausgezeichnet durch die Extensität und Intensität der Überschwemmung aller Organe mit den bakteriellen Pesterregern. Trotz der relativen Kleinheit des primären Bubos (Fig. 3 auf Taf. I gibt die natürliche Größe wieder) und der nach dem makroskopischen Befund recht wenig hervorstechenden Veränderungen am übrigen lymphatischen Apparat zeigen doch alle untersuchten Organe eine ungeheure, wenn auch vielleicht erst kurze Zeit vor dem Tode entstandene Invasion mit Pestbazillen, die an vielen Punkten zu einer wahren Infarzierung geführt hat. Nur die Veränderungen in der Lunge müssen offenbar älteren Datums sein und haben ihrerseits zu dem Importe riesiger Bazillenschwärme nach den Bifurkationslymphdrüsen geführt.

Leber ziemlich klein, äußerst blaß, weich, Acinuszeichnung nirgends erkennbar. Schnittfläche sehr blaß, gleichmäßig hellgraubraun. Gallenblase enthält ca. 10 ccm dunkle, zähe Galle.

Die linke Niere fehlt vollständig; an ihrer Stelle etwas Fettgewebe; linke Nebenniere vorhanden, sehr groß, etwas tiefstehend. Beide Ureteren vorhanden und an gehöriger Stelle in die Blase einmündend. Der linke Ureter zieht quer über die Lendenwirbelsäule dem Hilus der rechten Niere zu.

Die rechte Niere etwa um $^1/_3$ vergrößert, von gewöhnlicher Gestalt. Oberfläche ganz glatt mit stark injizierten Venensternen. Auf dem Durchschnitt in der Rinde die Glomeruli sehr groß, dunkel, vorquellend, Rinde sonst ziemlich blaß, Markkegel von entsprechender Höhe. Nierenbecken ziemlich weit und mit injizierter Schleimhaut.

Magen mit einigen kleinen dunklen Blutaustritten. Darmkanal ohne Besonderheit.

Gehirn und seine Häute ohne pathologischen Befund. Alle übrigen als die erwähnten Lymphdrüsen ohne Schwellung.

Diagnose: Bubonenpest. Schwellung und teilweise puriforme Erweichung der mandibularen, cervikalen, trachealen und peribronchialen Lymphdrüsen.

Pestpneumonie des rechten Unterlappens mit beginnender fibrinöser Pleuritis. Beginnende hämorrhagische Pneumonie des rechten Unterlappens. Agenesie der linken Niere.

Im Sputum während des Lebens, 2 Tage a. m. massenhafte Pestbazillen in typischer Form nachweisbar.

Histologischer Befund.

Die mandibularen, cervikalen und peritrachealen Lymphdrüsen zeigen verschiedene Grade der Destruktion. Schon das umgebende Fettgewebe ist an den meisten Stellen dicht von roten Blutkörperchen, an anderer von eng aneinandergedrängten Leukocyten durchsetzt, die umgebenden Gefäße stark dilatiert, z. T. thrombosiert. In den oberen Drüsen ist die Kapsel fast ganz aufgelöst, ihre Bindegewebslamellen kaum noch erkennbar; die Infiltration der Umgebung geht scheinbar ohne scharfe Grenze in die intraglandulär gelegene Zellanhäufung über. Die mandibularen und cervikalen Drüsen lassen eigentliches lymphatisches Gewebe fast gar nicht mehr erkennen, vielmehr ist das letztere größtenteils von sehr dichten, rundlichen Leukocytenansammlungen (Abszeßherden), stellenweise auch von Hämorrhagieen eingenommen. Pestbazillen lassen sich überall sehr zahlreich und in den bekannten wolkigen und klumpigen Haufen gut färbbar nachweisen. Nekrosen sind nicht vorhanden.

In den unteren Lymphdrüsen in der Umgebung der Trachea überwiegen dagegen die Ansammlungen jener, großen, blasigen, runden, oder auch polygonalen protoplasmareichen Zellen mit stark chromatinreichen aber deutlich bläschenförmigen Kernen, welche bei Fall I näher beschrieben und in Taf. VI Fig. 16 u. 17 abgebildet sind. Auch hier enthalten die großen Protoplasmaleiber oftmals Fettvakuolen, gelegentlich auch Leukocyten eingeschlossen. Sie erfüllen in ungeheuren Mengen, gelegentlich mit roten Blutkörperchen vermengt, die sehr stark erweiterten Sinusräume. Die homogenen Exsudatmassen, welche sich bei Fall I fanden, werden hier fast ganz ver-

mißt. Diese Zellen dringen in die noch gut erhaltenen Follikel nicht hinein, umgeben dieselben aber als mantelartige Anhäufungen. Es ist kaum zweifelhaft, daß diese Elemente den in der ersten brauchbaren histologischen Beschreibung des Pestbubos von AOYAMA (a. a. O.) sogenannten „Balkenzellen" entsprechen, um so mehr als auch spindelförmige, schmälere Exemplare zwischen ihnen vorkommen.

Ihr häufiges und dichtes Vorkommen in der nächsten Umgebung von Blutgefäßen, entsprechend deren Adventitialscheiden legt den Gedanken nahe, daß sie mit den von RANVIER sog. „Klasmatocyten" identisch sein könnten.

Bei der großen Extensität der Lungenveränderung (Taf. III Fig. 9) ist natürlich auch deren histologisches Verhalten von bedeutendem Interesse. Die Pleura zunächst zeigt das gewöhnliche Bild einer frischen, fibrinösen Entzündung, Auflagerung einer mehrfachen Lage von ziemlich starken, auf große Strecken hin zusammenhängend verfolgbaren Faserstoffbalken mit spärlichen eingeschlossenen Leukocyten über dem vielfach lückenhaft gewordenen und wie verschoben aussehenden, stark geschwellten Pleuraepithel. Das subepitheliale Bindegewebe ist stark verbreitert und aufgelockert; in seinen Lymph- und Blutbahnen aus zierlichen Fibrinsternchen bestehende Thromben.

Die Pneumonie ist sehr kompakt und trägt einen deutlich gemischten zellig-fibrinösen Charakter. Der nach Ausdehnung und Zahl überwiegende Teil der Alveolen ist von dicht aneinanderliegenden Eiterkörperchen ausgefüllt. Daneben aber finden sich inselförmig und zunächst scheinbar regellos eingestreute Fibrinpfröpfe. Bei näherer Betrachtung erkennt man, daß dieselben fast ausnahmslos zirkulär um Gefäßdurchschnitte angeordnet sind und zwar in der Weise, daß ihre breitere und kompaktere Basis der Gefäßwand, ihre büschelförmig aufgefaserten Enden den adnexen Alveolen zugekehrt sind. Auffallend häufig sind interalveoläre sehr breite Verbindungsstränge zwischen den Faserstoffknäueln durch die offenbar erweiterten KOHN'schen Porenkanäle der Alveolarwände. Das Alveolarepithel zeigt sich an der Ausfüllung der Lumina nur sehr wenig beteiligt, es ist stellenweise leicht geschwellt und zusammenhängend von der Unterlage abgehoben, aber nicht desquamiert. Pestbazillen sind überall sehr zahlreich und zwar in den von Eiterkörperchen eingenommenen Alveolen gut darstellbar, an vielen Punkten in den schon mehrfach beschriebenen sehr dichten Schwärmen; die von Fibrin besetzten Teile der Alveolen enthalten nur vereinzelte Pestbazillen. An einzelnen Stellen, besonders im Zentrum von sehr stark mit Eiterkörperchen ausgefüllten Alveolen ist es schon zu einem beginnenden Zerfall der Eiterkörperchen gekommen; die Kerne sind in kleine Splitterchen zerfallen, die Zellgrenzen verwischt.

Natürlich sind auch die im Infiltrationsbezirk gelegenen Bronchien in ihren Wandungen und ihrem Lumen dicht von Eiterkörperchen und Pestbazillen durchsetzt. Sonstige Mikroorganismen sind nicht nachweisbar.

In der Milz sind viele Lakunen sehr erweitert und blutüberfüllt, daneben finden sich auch umschriebene Blutaustritte. In den Pulparäumen sind namentlich die endothelialen Elemente geschwellt und stark vermehrt; sie nehmen den größten Teil des Gewebes ein, während die Follikel klein aber deutlich abgrenzbar sind. Pestbazillen sind in der Peripherie der letzteren nachweisbar, aber nirgends in größeren Ansammlungen.

An der Leber macht sich starke Lockerung des Parenchyms, stellenweise bis zum völligen Zerfall des trabekulären Verbandes bemerklich; die

Leberzellen sind geschwellt, ihre Interstitien verbreitert, einzelne Zellen kernlos. Im GLISSON'schen Gewebe keine Veränderung.

Auch in den Präparaten von der einen vorhandenen Niere zeigen sich degenerative Parenchymveränderungen. Die Epithelien des Labyrinthes sind überall sehr geschwellt und ragen in zackiger Linie in das Lumen ein, in anderen Harnkanälchen, besonders in den Schaltstücken sind die Epithelien von der Tunica propria abgehoben und zu Cylindern verbacken.

Alle Glomerulusgefäßschlingen sind stark mit Blut gefüllt, ihr Epithelbelag erhalten.

Im Myokard außer kleinen Blutaustritten keine Veränderungen wahrnehmbar. —

Der Fall ist also besonders durch die lobäre Ausbreitung einer zellig-fibrinösen zweifellos durch die Pesterreger selbst hervorgerufenen Pneumonie mit konsekutiver Pleuritis ausgezeichnet. Da die Lymphdrüsenschwellung während des Lebens kaum nachweisbar war und auch an der Leiche nicht so stark hervortrat, daß sie ohne besonderes darauf gerichtetes Augenmerk hätte erkannt werden müssen, da andererseits im Leben die Erscheinungen von seiten der Pneumonie sehr in den Vordergrund traten und in dem massenhaft ausgeworfenen Sputum schon 2 Tage ante mortem (wahrscheinlich sogar auch noch früher) kolossale Mengen von Pestbazillen nachweisbar waren, so hätte dieser Fall ohne genaue Autopsie sehr leicht als primäre Pestpneumonie aufgefaßt werden können. Und doch ist zweifellos die Pneumonie sekundär. Am Halse findet sich eine von den mandibularen Lymphdrüsen bis in den Brustraum und bis zu den Bifurkationsdrüsen reichende Kette von infiltrierten Lymphdrüsen und zwar nimmt, wie die histologische Untersuchung ergibt, die Destruktion von oben nach unten allmählich ab. Was ist naheliegender als die Annahme, daß auch die Lungen (wie dies auch bei anderen Infektionen nachgewiesen ist) von den Lymphbahnen aus sekundär infiziert wurde und daß die Pesterreger hier einen besonders günstigen Boden fanden?

Bemerkenswert ist, daß wir die Pestbazillen hier als die Erreger einer sehr umfänglichen, teils eiterigen, teils fibrinösen Entzündung auftreten sehen.

Fall IX.

Chagan Lackmichaud, 19 J., Hindu Guzerathi.

Angeblich am 4. Krankheitstag aufgenommen. Stirbt wenige Stunden nach dem Eintritt in das Spital. Temperatur 38,5.

Sektionsbericht.

Kleine jugendliche männliche Leiche mit schwarzbraunen Hautdecken. Keine Totenflecke erkennbar, Totenstarre erhalten. Fettpolster und Muskulatur sehr gering entwickelt; in beiden Schenkelbeugen die etwas geschwellten Lymphdrüsen durchfühlbar. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Leber von den geblähten Darmschlingen bedeckt. Zwerchfellstand beiderseits 4. Rippe. Beide Lungen frei, beide Pleurahöhlen leer. Herzbeutel 3 Finger breit vorliegend, enthält etwa 5 ccm blutiges Serum. Thymus groß erhalten, bis auf die Vorhöfe herabragend.

Beide Lungen mit ganz glatter durchsichtiger Pleura, über dem linken Unterlappen eine Gruppe dichtstehender dunkler, subpleuraler Blutaustritte. Alle Lappen sind von weicher, flaumiger Konsistenz, überall gut lufthaltig, mäßig saftreich, die unteren Teile sehr blutreich, an keiner Stelle abnorme Einlagerungen. Bronchien enthalten ganz wenig blutig-schleimiges Sekret. Bronchiallymphendrüsen klein.

Schleimhaut des Zungengrundes, des Rachens und des Kehlkopfeinganges blaurötlich und leicht geschwellt; linke Tonsille vergrößert. Mukosa des Larynx und der Trachea intakt; an der letzteren die Follikel etwas vorragend. Peritracheale Lymphdrüsen etwas geschwellt.

Herz von der Körperentwicklung entsprechender Größe. Epikard namentlich auf der Rückseite über den Vorhöfen von massenhaften, dichtstehenden spritzerförmigen Echymosen durchsetzt. Beide Ventrikel von geringem Umfang, enthalten ebenso wie die Vorhöfe reichlich zähe Speckgerinnsel. Endokard glatt, Klappen schlußfähig. Myokard zeigt auf dem Durchschnitt einige verwaschene, hellere Fleckchen, sowie ganz feine Blutaustritte.

Milz fast um das 4fache vergrößert 25,2 : 11,0 cm. Kapsel gespannt, Pulpa schmierig weich, vorquellend, von ziegelroter Farbe, reichlich abstreifbar. Im Gewebe verstreut an vielen Stellen kleine gelbliche Punkte, welche sich mit der Messerspitze als weiche Pfröpfchen ausheben lassen, dieselben sind alle von einem deutlichen dunklen Hof umgeben. Gerüst in den peripheren Teilen sichtbar.

Leber etwas geschwellt, von weicher Konsistenz. Kapsel von zahlreichen ausgedehnten hellen Flecken durchsetzt, die auch in das Gewebe selbst in geringe Tiefe eindringen. Auf dem Durchschnitt das Gewebe blaßgraubraun, von zahlreichen helleren, gelblichen Bezirken durchsetzt. Acinuszeichnung nirgends erkennbar. Gallenblase enthält ca. 8 ccm grünliche, zähe Galle.

Beide Nieren leicht geschwellt. Kapsel gut abziehbar, Oberfläche glatt mit stark injizierten Venensternen. Auf dem Durchschnitt die Rinde sehr blutreich und dunkel, aufsteigende Gefäße und Glomeruli blutgefüllt, letztere deutlich vergrößert und etwas vorragend. Nierenbecken eng. Blase hochgradig gefüllt, mit blasser Schleimhaut.

Magen mit sehr blasser ganz intakter Schleimhaut. Im Darmkanal keine Follikelschwellung und keine Substanzverluste. Epigastrische Lymphdrüsen etwas geschwellt, graurot. Mesenteriale Lymphdrüsen nicht geschwellt.

Die beiderseitigen inguinalen Lymphdrüsen sind bis über Bohnengröße geschwellt, mit stark injizierten Kapseln. Weichteile in ihrer Umgebung besonders auf der linken Seite sehr stark von seröser Flüssigkeit durchtränkt. Linker Samenstrang sehr ödematös. Die linksseitigen iliacalen Lymphdrüsen sehr vergrößert, eine derselben am inneren Rande des Musculus ileopsoas mehr als dattelgroß, auf dem Durchschnitt von ganz gleichmäßiger hellgraugelber Farbe, ganz ohne Blutpunkte. Konsistenz ziemlich derb. Lumbale Lymphdrüsen beiderseits nicht vergrößert. Die retroperitonealen Lymphdrüsen in zusammenhängender Kette bis auf die Höhe der Nierenarterien beträchlich geschwellt, aber alle derb und hell.

Diagnose: Akute Bubonenpest mit Schwellung und Infiltration der beiderseitigen inguinalen der linksseitigen iliacalen und der retroperitonealen Lymphdrüsen. Bedeutende Milzschwellung. Subepikardiale und subpleurale Blutaustritte.

Im Ausstrichpräparat der großen iliacalen Lymphdrüsen massenhafte und ausschließliche, typische Pestbazillen.

Histologischer Befund.

Die histologische Struktur der untersuchten inguinalen und iliacalen Lymphdrüsen ist nur sehr wenig verändert. In der Kapsel wie auch im Drüsengewebe selbst fallen die zahlreichen, hochgradig injizierten Blutgefäße auf (Taf. X, Fig. 23). Das Kapselbindegewebe ist etwas aufgelockert. Die Follikel und die Follikularstränge sind überall gut abgrenzbar, ziemlich kompakt, von dichtliegenden Lymphocyten gebildet, aber alle Sinusräume, sowohl die äußeren wie die in den zentraler gelegenen Partieen sind vollkommen ausgefüllt und wie injiziert von einer bei schwächerer Vergrößerung nahezu homogen aussehenden, mit Eosin lebhaft rot, bei Anwendung des VAN GIESONschen Gemisches dunkelgelb tingierbaren Masse. Sie folgt überall ziemlich genau der Lage der Sinusräume, dringt nur an wenigen Stellen etwas in die Peripherie der Follikel ein und ist von verhältnismäßig nur wenigen Zellen, spärlichen Lymphocyten, einigen losgestoßenen und geschwellten Endothelien, fast gar nicht von Leukocyten durchsetzt. Bei Anwendung alkalischer Anilinfarben (Methylenblau, Thionin) färbt sich diese Masse noch viel dunkler und läßt sich dann bei Anwendung stärkerer Vergrößerungen mit Leichtigkeit auflösen in kolossale Mengen von deutlich bipolar tingierbaren, kurzen Bakterien, also von Pestbazillen. Auch in den höher oben gelegenen, nach dem makroskopischen Befund einfach vergrößerten, aber hellen und nicht erweichten Lymphdrüsen finden sich in den Sinusräumen, wenn auch nicht so gleichmäßig verteilt, ungeheure kompakte Schwärme von Pestbazillen. Wir haben es hier also mit einer ganz außerordentlich starken Überschwemmung des lymphatischen Systems mit Pestmikroorganismen zu tun, ohne daß es von seite der befallenen Organe noch zu nennenswerten exsudativen oder zellulären Reaktionserscheinungen gekommen wäre. Es muß sich demnach wohl um einen sehr frischen Fall handeln. (Die Krankengeschichte gibt hierüber keine Auskunft, da der Patient unmittelbar nach seiner Einbringung ins Spital starb.) Bemerkenswert ist also die Schnelligkeit, mit welcher die enorme Wucherung und die weite Verbreitung der Bakterien vor sich gegangen sein muß.

Das mikroskopische Verhalten der Milz erklärt ebenfalls gut den makroskopisch erhobenen Befund. Zunächst fallen die nicht sehr großen aber außerordentlich scharf von der Umgebung abgegrenzten, knötchenartigen Follikel auf. Sie bestehen aus dichten regulär konzentrisch angeordneten Lagen von Lymphocyten, in deren lichterem Zentrum bei schwacher Vergrößerung eine feingranuläre Masse zu sehen ist, die, wie die Bakterienfärbung ergibt, fast ausschließlich aus Pestbazillen besteht; daneben lassen sich nur noch einzelne große, manchmal polygonale und sternförmige, oft zweikernige, offenbar endotheliale Zellen nachweisen. Die Pulparäume sind sehr weit; die Follikel liegen dadurch weit auseinander. Die hauptsächlich in ihnen hervorstechende Zellart sind massenhafte spindelförmige, oft sichel- und halbmondförmig gebogene, große Zellen mit langen, manchmal gegabelten Ausläufern und langgestreckten bläschenförmigen Kernen. Die Ähnlichkeit mit dem histologischen Befunde der Milz beim Abdominaltyphus wird durch das Vorwiegen dieser Zellart eine außerordentlich große. Ihr endothelialer Charakter als Belagzellmaterial des Reticulums ist vielfach noch deutlich nachweisbar. Daneben finden sich sehr viele Leukocyten mit fragmentierten, lappigen, oft auch in viele kleine kranzförmig angeordnete Teilstücke zerfallenen Kernen eingestreut.

von Ödemflüssigkeit durchsetzt, Luftgehalt reduziert, aus den Bronchien reichlich graubräunliches zähes Sekret auspreßbar.

Die rechte Lunge zeigt über dem Ober- und Mittellappen zahlreiche bis über hanfkorngroße, subpleurale Luftaustritte. Im übrigen die Pleura hier glatt. Über dem ganzen Unterlappen Pleura mit einem feinen, leicht abwischbaren Fibrinschleier bedeckt, unter demselben ausgedehnte, flache, dunkle Ecchymosen. An der unteren Kante des Unterlappens ein Kranz von bläschenförmigen, über hanfkorngroßen subpleuralen Luftaustritten. Ober- und Mittellappen stark lufthaltig, knisternd, trocken, etwas gebläht. Blut- und Saftgehalt gering. Unterlappen besonders in seinen unteren Partieen von nahezu leberartiger Konsistenz. Auf dem Durchschnitt die harte Partie fleckig graurot; Schnittfläche stellenweise ganz leicht körnig, von derselben läßt sich sehr reichlich eiterähnlicher, trüber Saft abstreifen. Nach oben sind diese infiltrierten, gänzlich luftleeren Partieen von einem breiten, dunklen, hämorrhagischen Hof begrenzt. Am Hilus des Unterlappens ebenfalls ein ziemlich umschriebener, walnußgroßer derber Herd mit grauroter Schnittfläche, seine Konsistenz sehr derb. In den Bronchien reichlich graurotes, schleimig-eiteriges Sekret. Die peribronchialen Lymphdrüsen nicht geschwellt.

Herz klein. Epikard glatt, fleckenlos, fettarm. Beide Ventrikel eng, Epikard und Klappen gehörig, in der Muskulatur des linken Ventrikels einzelne verwaschene, hellere Fleckchen sowie ganz kleine, dunkelrote Fleckchen dicht unter dem Endokard erkennbar.

Milz 15,5 : 8,5, Kapsel wenig gespannt. Pulpa schlaff, blaß graurot, etwas vorquellend; Follikel und Gerüst nicht sichtbar.

Leber etwas geschwellt. Das Parenchym sehr blaß, gleichmäßig graubraun, Acinuszeichnung nicht erkennbar. Gallenblase enthält ca. 10 ccm dunkelgrüne zähe Galle.

Beide Nieren mit etwas adhärenter Faserkapsel, klein, Oberfläche glatt, Zeichnung von Mark und Rinde sehr deutlich, letztere stark injiziert; Glomeruli etwas vorragend. Nierenbecken eng.

Im Magen die Mukosa stark granuliert; in der Pars pylorica zahlreiche, konfluierende dunkle Blutaustritte.

Im Darmkanal sehr zahlreiche Ascaris. Schleimhaut blaß und intakt, Retroperitoneale und mesenteriale Lymphdrüsen nicht geschwellt.

Diagnose: Pest. Schwellung der rechtsseitigen cervikalen Lymphdrüsen. Leichte Schwellung der linksseitigen inguinalen Lymphdrüsen. Pestpneumonie des rechten Unterlappens. Blutungen in die Magenschleimhaut. Beginnende Degeneration des Myokards.

Im Ausstrichpräparat von Pneumoniesaft massenhafte und ausschließliche Pestbazillen sichtbar.

Histologischer Befund.

Auch dieser Fall ist außerordentlich lehrreich für das Verständnis des Zustandekommens der Pestpneumonie. Die makroskopisch nur wenig verändert gefundenen Halslymphdrüsen, besonders die cervikalen, weisen auch mikroskopisch, wenigstens bei flüchtiger Betrachtung, keine besonders hervorstechenden Befunde auf. Die Lymphgefäße im Drüsenhilus sind sehr erweitert und mit homogenen, geronnenen Massen gefüllt, ebenso enthalten auch die meisten Sinusräume klumpige, in kleineren und größeren Stücken eingelagerte Exsudatmassen, daneben massenhafte sehr große polygonale und runde, plasmareiche Zellen von dem schon öfter genauer beschriebenen Typus. Daneben

Drüsen am äußeren Psoasrand bis auf die Höhe der Nierenarterien verfolgen. Das Peritoneum ist ebenfalls bis zu dieser Höhe durch diffus ins umgebende Bindegewebe ausgetretene Blutungen durchsetzt (Taf. II Fig. 6). Auch die oberflächlichen Lagen des Muscul. ileopsoas sind in diese Blutungen mit einbezogen. Auf der linken Seite ist die Ödemflüssigkeit fast ganz klar. Die inguinalen Lymphdrüsen sind bis über Bohnengröße geschwellt, auf dem Durchschnitt graurot, markig, ohne Blutungen. Über dem POUPARTschen Band die iliacalen Drüsen z. T. bis zu Haselnußgröße geschwellt. Schnittfläche fleckig graurötlich und gelblichweiß; die letzteren Partieen von derberer Konsistenz, auch hier keine Blutungen. Die lumbalen Drüsen der linken Seite sind ebenfalls erheblich vergrößert.

In der Bauchhöhle einige Tropfen blutige Flüssigkeit.

Unter dem Peritoneum der dünnen und dicken Gedärme wie auch unter dem parietalen Peritoneum zahlreiche, dunkle, linsengroße Blutaustritte. Ein größerer solcher subperitoneal am Kopf des Cöcums. Zwerchfellstand beiderseits 4. Rippe. Herzbeutel drei Finger breit freiliegend, leer.

Linke Lunge nach hinten und unten flächenhaft fest verwachsen, ebenso auch die rechte nach unten. Beide Pleurahöhlen leer. Schleimhaut des Rachens und des Kehlkopfeinganges bläulich verfärbt, etwas geschwellt. In der unteren Trachea ziemlich starke Injektion und reichlich schleimiger Belag.

Beide Lungen den Verwachsungen entsprechend mit Spangen bedeckt. Gewebe aller Lappen gleichmäßig weich, überall gut lufthaltig aber ziemlich stark durchfeuchtet. An keiner Stelle irgendwelche abnorme Einlagerungen. Peribronchiale Lymphdrüsen nicht geschwellt.

Herz klein, Epikard glatt und glänzend. Kammern eng, mit Gerinnselmassen erfüllt. Endokard fleckenlos; Klappen schlußfähig. In der Muskulatur des linken Ventrikels, besonders in den Papillarmuskeln ganz vereinzelte, feine Blutaustritte sichtbar.

Milz 15,0 : 9,0 mit der Umgebung an der Konvexität etwas verwachsen, Kapsel dementsprechend verdickt, Pulpa dunkelgraurot, ziemlich weich, wenig vorquellend. Follikel sehr deutlich; Gerüst kaum erkennbar.

Leber ebenfalls mit der Umgebung besonders dem Zwerchfell durch mehrere abnorme Spangen verwachsen. Unter der Kapsel zahllose dunkle, teils punktförmige, teils auf größere Strecken konfluierende Blutaustritte, so daß die Oberfläche ein buntfleckiges Aussehen zeigt. Auch auf dem Durchschnitt im Parenchym sehr zahlreiche dunkle feine Blutaustritte von nicht ganz scharfer Begrenzung. Acinuszeichnung nicht erkennbar. Blutgehalt gering. Gallenblase enthält etwa 15 ccm dunkelgrüne Galle.

Beide Nieren mit leicht abziehbarer Kapsel, Oberfläche ziemlich glatt, ziemlich blaß. Auf dem Durchschnitt Mark und Rinde deutlich gezeichnet. In der Rinde die Glomeruli etwas vorspringend; dieselben sonst blaß. Im Hilus und im Nierenbecken beiderseits sehr ausgedehnte schwärzliche Blutaustritte; links die ganze Nierenbeckenmucosa von solchen eingenommen.

Im Blasengrund etwas blutiges Harnsediment. Blasenschleimhaut ganz blaß.

Magenschleimhaut ist feinfleckig gesprenkelt, von zahllosen flachen bis $^1/_2$ cm im Durchmesser großen Blutaustritten durchsetzt. Mucosaoberfläche mit kaffeesatzartigen Massen bedeckt (Taf. V Fig. 15).

Im Dünndarm zahlreiche Ascaris. Im Dickdarm, besonders im Cöcum massenhaft Trichocephalus; Schleimhaut hier ebenfalls von zahllosen kleinen dunklen Blutungen durchsetzt. Mesenterialdrüsen klein.

Diagnose: Pest. Multiple Bubonen der beiderseitigen inguinalen, iliacalen und lumbalen Lymphdrüsen mit ausgedehnten Blutungen rechts. Multiple subperitoneale Blutaustritte. Blutungen in Leber und Nierenbecken.

Histologischer Befund.

Die rechtsseitigen Inguinal- und Iliacallymphdrüsen sind durch die sehr ausgedehnten Blutungen fast ganz zerstört und die noch erhaltenen Residuen des Drüsengewebes nekrotisch, ihre Zellen und Kerne nicht mehr färbbar. Pestbazillen sind in diesen Gebieten ebenfalls nicht mehr darstellbar; man erkennt wohl noch eine schwach granulierte zusammengesinterte Masse, aber Einzelindividuen von Bakterien lassen sich auch mit den sonst zuverlässigsten Methoden nicht mehr zur Anschauung bringen.

Ein außerordentlich instruktives Bild dagegen gewähren die linksseitigen inguinalen und iliacalen Drüsen, in denen der Prozeß erst im Beginne ist. Schon bei ganz schwacher Vergrößerung erkennt man in ihnen ganz scharf umschriebene rundliche Herde, welche makroskopisch als dunklere Pünktchen mit hellen Höfen kenntlich waren. Das Zentrum dieser Herde ist eingenommen von einer mehr oder weniger umfänglichen Hämorrhagie, in deren Bereich das Drüsengewebe ganz zerstört oder von dessen Zellen nur mehr wenige Lymphocyten oder Endothelien übrig. In der Peripherie liegen zwischen den Erythrocyten zahlreichere Leukocyten mit gelappten Kernen. Gegen das umliegende Lymphdrüsengewebe sind diese Herde durch eine ziemlich breite, helle Zone geschieden, in der sich sehr deutlich zwei verschiedene Zelltypen feststellen lassen. Zunächst dem Blutungsherd zugekehrt reichliche außerordentlich große, blasige, kuglig runde Zellgebilde mit lichtem, sehr hellem Protoplasma, das häufig von Vakuolen durchsetzt ist, viele dieser Zellen sind auch förmlich ausgestopft von roten Blutkörperchen; einige enthalten fragmentiertkernige Leukocyten. Die Kerne dieser Zellen sind im allgemeinen rundlich oder oval, klein und sehr dunkel granuliert, manchmal ganz an eine Seite der Zellwand angedrückt, wurstförmig gebogen und lang ausgezogen. Von diesen Elementen lassen sich leicht andersartige unterscheiden, die in großer Anzahl zusammengelagert ebenfalls in kreisförmiger Zone nach außen auf die blasigen Elemente folgen. Sie zeigen fast ausschließlich langspindelförmige oder rautenförmige Gestalt und endigen häufig in zwei gablig geteilten Ausläufern. Auch sternförmige Figuren kommen vereinzelt unter denselben vor. Sie weisen sämtlich ovale, bläschenförmige Kerne mit lichtem Chromatinnetz auf. Ihre Abstammung von Endothelien ist eine ganz zweifellose und an vielen Stellen durch den direkten Zusammenhang mit endothelbesetzten Hohlräumen klar ersichtliche. Nach außen schon im eigentlichen, noch erhaltenen Lymphdrüsengewebe schließt sich ringsum ein Kranz von strotzend gefüllten sehr dünnwandigen Blutgefäßen an, die zumeist nur aus einer Endothellage bestehen und die offenbar einerseits die zentrale Hämorrhagie, andrerseits die gewucherten Endothelien geliefert haben.

Die Ausführung der Bakterienfärbung läßt nun rings um diesen Herd herum die Einstreuung sehr zahlreicher, lichter Häufchen von sehr gut färbbaren typischen Pestbazillen erkennen. Dieselben liegen in der dem Herd zugekehrten Zone des Lymphdrüsengewebes und ragen nach innen bis in die Zone der blasigen Zellen hinein. Viele der ektatischen Kapillaren enthalten zwischen den roten Blutkörperchen massenhafte Pestbazillen in ihrem Lumen, daneben sind solche überall reichlich zwischen die Lymphocyten, die gewucherten Endothelien und die Blasenzellen eingelagert. Die Leiber der

letzteren sind oft von dichtgedrängten Bazillen erfüllt, zwischen denen der Kern noch nachweisbar. Wir haben in diesem Fall zum erstenmal größere Mengen von pestbazillenhaltigen Zellen vor uns, die von anderen Autoren schon häufig erwähnt wurden.

Es handelt sich in der Umgebung der Hämorrhagie also um eine Wucherung von zwei verschiedenen Formen von phagocytär wirkenden Zellen, denn eine solche Tätigkeit dürfen wir wohl auch den Endothelien zuschreiben, obgleich bazillenhaltige Exemplare von solchen nicht aufgefunden wurden. Jedenfalls können beide verschiedene Formen und Arten am zweckmäßigsten mit dem v. RECKLINGHAUSEN'schen Ausdruck „kontraktile Zellen" bezeichnet werden.

Es ergibt sich weiter aus der Konfiguration des Herdes und namentlich aus den Lagebeziehungen der Bazillen zu demselben, daß sowohl die Zellwucherung wie namentlich auch die Hämorrhagie durch eine direkte Einwirkung der Pestbakterien auf das Gewebe hervorgerufen wurde, eine Tatsache, welche bekanntlich nicht von allen Forschern anerkannt ist. Von einer Beimengung anderer Mikroorganismen kann hier sicher gar keine Rede sein.

Außer diesen Herdbildungen weisen die Lymphdrüsen nur eine außerordentlich starke Injektion aller Gefäße auf. Viele Blutgefäße auch innerhalb der Kapsel zeigen Einlagerungen wandständiger, von massenhaften Pestbazillen durchsetzter Leukocytenthromben.

In der Milz sind viele der weiten Pulparäume außer mit den bekannten gewucherten endothelialen Elementen mit vielen Leukocyten und mit ganz unregelmäßigen detritusartigen Kernfragmenten gefüllt. In vielen größeren und kleineren Gefäßen finden sich wandständige Leukocytenthromben mit Häufchen von Pestbazillen. Letztere finden sich außerdem auch im Gewebe, namentlich in der Peripherie der sehr kleinen Follikel eingestreut und zwar stellenweise in sehr reichlicher Menge.

Leber zeigt außer geringgradiger Infiltration des GLISSON'schen Gewebes in der schon mehrfach erwähnten follikelartigen Gruppierung keine parenchymatösen Veränderungen.

Die Niere bietet wiederum hochgradige parenchymatöse Degenerationserscheinungen im Bereich der Harnkanälchen. Das Epithel ist durchweg sehr stark geschwellt, von Vakuolen durchsetzt, vielfach abgelöst, namentlich in den gewundenen Harnkanälchen I. und II. Ordnung. Die Glomeruli sind vergrößert, ihre Gefäßschlingen stark gefüllt, im Kapselraum neben vereinzelten roten Blutkörperchen geschwellte, losgestoßene Epithelien. Die Bakterienfärbung läßt eine förmliche Überschwemmung des Organes mit Pestbazillen erkennen; viele Glomeruli sind wie mit Bakterien injiziert, ebenso finden sich solche auch massenhaft in den übrigen Gefäßen wie auch in den Harnkanälchen zwischen den losgestoßenen Epithelien.

Fall XII.

Mahabir Jokoo, 20 J., Arbeiter, Hindu Bania.

Am 23. Februar 1901, angeblich am 5. Krankheitstag aufgenommen. Tod am 3. Tag des Spitalsaufenthaltes. Temperatur bis 39,5 °.

Sektionsbericht.

Mittelgroße männliche Leiche von zierlichem Knochenbau mit dunkelbraunen Hautdecken. Abdomen ziemlich stark aufgetrieben. In der linken Inguinalgegend eine halbhühnereigroße, zirkumskripte Schwellung. Fettpolster und Muskulatur wenig entwickelt. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Zwerchfellstand links 3. Interkostalraum, rechts 4. Rippe. Leber ganz von den stark meteoristischen Gedärmen überlagert. Herzbeutel handbreit vorliegend, enthält etwas blutiges Serum.

Linke Lunge fast allseitig flächenhaft adhärent. Rechte Lunge frei. Beide Pleurahöhlen leer.

Beide Lungen von den Verwachsungen abgesehen mit glatter Pleura. Alle Lappen, namentlich in den abhängigen Teilen sehr stark durchfeuchtet, blutreich, von der Schnittfläche reichlich bräunliche Flüssigkeit abstreifbar. Luftgehalt in den unteren Teilen etwas vermindert, doch nirgends aufgehoben. In den Bronchien schaumige, blutig tingierte Flüssigkeit.

Herz klein. Unter dem fettarmen Epikard vorn ein paar umschriebene dunkle Blutaustritte. Herzmuskel schlaff, zerreißlich, Endokard und Klappen von gelöstem Blutfarbstoff imbibiert; letztere schlußfähig. In der Muskulatur keine Strukturveränderungen erkennbar.

Milz 13 : 8,5 weich. Pulpa graurot, vorquellend, schmierig, Gerüst und Follikel verdeckt.

Leber von entsprechender Größe. Kapsel von großen unregelmäßigen, helleren Flecken durchsetzt. Parenchym weich und brüchig. Blutgehalt gering. Acinuszeichnung nicht erkennbar. Gallenblase enthält 10 ccm dunkle, zähe Galle.

Beide Nieren mit sehr geringer Fettkapsel und leicht abziehbarer Fibrosa. Oberfläche glatt, ziemlich blaß. Zeichnung von Mark und Rinde deutlich geschieden, aber letztere etwas verwaschen. In der Umgebung aller Gefäßdurchschnitte bräunliche Imbibition.

In Magen- und Darmkanal keine Blutaustritte. In der linken Inguinalgegend alle Lymphdrüsen bedeutend vergrößert, die äußeren Inguinaldrüsen zu einem fast hühnereigroßen Packet miteinander verbacken, die Kapsel stark injiziert und erweicht. Beim Einschneiden quellen aus verschiedenen kleinen Hohlräumen gelbliche Eitertropfen hervor. Die übrigen Drüsenpartieen mehr oder minder erweicht, an einzelnen Stellen härtere, gelblich-weiße Züge. In den peripheren Teilen einige kleine Blutaustritte. Die inneren inguinalen Lymphdrüsen und die iliacalen Drüsen bis zur Teilungsstelle der Aorta sind ebenfalls sehr beträchtlich geschwellt, bis haselnußgroß, aber noch gut voneinander isolierbar, weich, markig graurot. Keine Blutungen und keine Ödeme in der Umgebung.

Die rechtsseitigen inguinalen und iliacalen Drüsen gleichfalls über Bohnengröße geschwellt, kettenförmig aneinandergereiht, weich, graurot, aber ohne Einschmelzungen.

Diagnose: Bubonenpest. Primärer Pestbubo der linksseitigen äußeren inguinalen Lymphdrüsen. Bubo II. Ordnung der inneren inguinalen und iliacalen Lymphdrüsen. Sekundäre Bubonen der rechtsseitigen Inguinal- und Iliacaldrüsen. Beginnende Fäulniserscheinungen.

Histologischer Befund.

Entsprechend dem makroskopisch erkennbaren Bild zeigt sich auch mikroskopisch die Kapsel sowie das umgebende Fett- und Bindegewebe der linksseitigen inguinalen und iliacalen Lymphdrüsen von dichtgedrängten roten Blutkörperchen, stellenweise auch von den Leukocytenansammlungen durchsetzt. Im eigentlichen Drüsengewebe sind neben den durch die Hämorrhagieen zerstörten Partieen förmliche runde Abszesse entstanden, Herde, in denen fast nur fragmentiertkernige Leukocyten nachweisbar sind. Außerdem aber sind sowohl im periglandulären Gewebe wie innerhalb der Drüse sehr zahlreich die großen runden, blasigen Zellelemente vertreten. In der auseinander gedrängten Kapsel sind viele offenbar Lymphgefäßen entsprechende Hohlräume vollkommen mit diesen blasigen Zellen ausgefüllt. Dabei läßt sich die Endothelauskleidung dieser Räume ganz intakt als niedriger Belag nachweisen. Dieser Umstand wie auch die bei der Beschreibung des vorigen Falles ausdrücklich hervorgehobene Verschiedenheit der Zelleib- und Kernkonfiguration lassen es wohl als ausgeschlossen erscheinen, daß diese Zellelemente auch von Endothelien abstammen. Vielmehr ist zu vermuten, daß dieselben sich von den sog. „großen Lymphocyten" ableiten. Fettvakuolen und inkorporierte rote Blutkörperchen sind auch hier wieder in vielen Exemplaren dieser Phagocyten zu sehen. Innerhalb des Drüsengewebes liegen sie in den weniger dichten Herden oft mit Leukocyten gepaart an Stelle der ehemaligen Sinusräume.

Pestbazillen sind in reichlicher Menge und in den bekannten wolkenförmigen Haufen nachweisbar. In den bloß mit Eiterkörperchen gefüllten Herden finden sie sich spärlicher; in der von Hämorrhagieen durchsetzten Partieen sind sie bloß an den Rändern nachweisbar. Unter den Blasenzellen finden sich spärliche Exemplare, deren Leiber auch Bazillen beherbergen.

Wegen der makroskopisch festgestellten beginnenden Fäulniserscheinungen wurde von einer mikroskopischen Untersuchung der übrigen Organe in diesem Falle abgesehen.

Fall XIII.

Unbekanntes Hinduweib, ca. 25 Jahre alt.

Wurde auf der Straße in bewußtlosem Zustande aufgefunden und verstarb augenblicklich nach ihrer Einbringung in das Spital. Temperatur: 41,0 °.

Sektionsbefund.

Mittelgroße weibliche Leiche in ziemlich gutem Ernährungszustand mit dunkelbraunen Hautdecken. Mammae groß, schlaff, fettreich. In der linken Inguinalgegend leichte diffuse Schwellung. Fettpolster über Brust und Bauch bis über zwei Finger breit, Muskulatur gering. In der Bauchhöhle ca. 50 ccm blutig tingiertes Serum. Zwerchfellstand beiderseits 4. Rippe. Beide Lungen frei, beide Pleurahöhlen leer. Im Herzbeutel ca. 4 ccm blutig seröse Flüssigkeit.

Beide Lungen mit glatter durchsichtiger Pleura; Gewebe aller Lappen besonders in den unteren Partieen ziemlich stark von hämorrhagisch-seröser, bräunlicher Flüssigkeit durchsetzt. Gewebe gleichmäßig imbibiert. Luftgehalt in den unteren Teilen etwas reduziert. Bronchien enthalten blutig gefärbten Schaum. Bronchialdrüsen nicht vergrößert.

Herz von geringem Umfang, von sehr schlaffer, welker Konsistenz. Subepikardiales Fett beträchtlich vermehrt. Wand des rechten Ventrikels stark von Fett durchsetzt, nur ein sehr schmaler brüchiger Muskelsaum noch übrig. Auch über dem linken Ventrikel reichliche Fettentwicklung. Muskulatur blaß gelbbraun, sehr zerreißlich. In beiden Kammern und Vorkammern reichlich dunkle Gerinnselmassen.

Milz vergrößert 17,0 : 12,0, Kapsel gespannt, Pulpa leicht vorquellend, weich, Follikel sehr deutlich, graugelblich, von dunklen hämorrhagischen Höfen umgeben.

Leber nicht vergrößert, weich. Unter der Kapsel vereinzelte verwaschene gelbliche Flecke erkennbar. Parenchym blaß graubraun, Acinuszeichnung nicht erkennbar, in der Umgebung der Gefäßdurchschnitte etwas blutige Imbibition. Gallenblase enthält ca. 5 ccm dunkle Galle.

Beide Nieren etwas verkleinert, Fettkapsel gut entwickelt, Fibrosa sehr leicht abziehbar. Oberfläche zeigt beiderseits an der Konvexität etwas flache narbige Einziehungen und stellenweise stärkere Injektion der Venensterne. Rinde auf dem Durchschnitt teilweise erheblich verschmälert, nur 2—3 mm breit, blaß; Markkegel etwas dunkler abgesetzt. Schleimhaut des Nierenbeckens glatt und blaß.

In der Magenmucosa kleine dunkle Blutaustritte, teilweise sind in deren Bereich rundliche, scharfrandige, seichte Substanzverluste der Schleimhaut.

Im Dünn- und Dickdarm zahlreiche Ascarisexemplare. Schleimhaut ganz intakt und blaß.

In der linken Inguinalgegend das Unterhautzellgewebe leicht serös durchtränkt. Alle äußeren und inneren inguinalen Lymphdrüsen bis zu Haselnußgröße geschwellt, sehr weich, erscheinen auf dem Durchschnitt ganz in eine breiartige, graurötliche Masse verwandelt, nur vereinzelte Drüsen dazwischen sind klein, blaß, hart.

Das Peritoneum über dem ganzen Musculus ileopsoas links bis herauf zur Teilungsstelle der Aorta ist von dichtstehenden, flachen Blutaustritten durchsetzt. Auch das subperitoneale Bindegewebe und die Adventitialschichten der Arteria iliaca sind von solchen fleckenförmigen, nirgends zu größeren Herden zusammenfließenden Blutungen durchsetzt. Die iliacalen Lymphdrüsen sind mehr als taubeneigroß, sehr weich graurot von zahlreichen Blutungen erfüllt, an einzelnen Stellen kleinere, hellere, festere Partieen. Die retroperitonealen Lymphdrüsen bis herauf zu der Nierenarterie sind geschwellt, weich, auf dem Durchschnitt fleckig. (Lumbale Drüsen nicht geschwellt.)

Die rechtsseitigen Inguinaldrüsen sind bis zu Bohnengröße geschwellt, ohne Blutaustritte. Muskulatur in beiden Ileopsoas außerordentlich blaß.

Diagnose: Bubonenpest. Primärer Bubo der linksseitigen inguinalen Lymphdrüsen. Bubonen II. Ordnung der iliacalen und retroperitonealen Lymphdrüsen. Beginnende Schwellung der rechtsseitigen inguinalen Lymphdrüsen. Ausgedehnte subperitoneale Blutungen linkerseits. Adipositas cordis. Ältere Schrumpfungsherde in beiden Nieren.

Histologischer Befund.

Schnitte aus der Gegend der linksseitigen Inguinal- und Iliacaldrüsen lassen den Unterschied zwischen dem umgebenden Fett- und Bindegewebe und dem ehemaligen Drüsengewebe kaum noch hervortreten.

Alles ist fast gleichmäßig von zahllosen Leukocyten und von einer bei schwacher Vergrößerung sich nahezu homogen präsentierenden Masse erfüllt, welche die Räume zwischen den Zellen einnimmt und sich bei Anwendung entsprechender Vergrößerungen und Färbungen in Wolken von Pestbazillen auflösen läßt. Die Bakterien sind nicht besonders gut färbbar, sehen verquollen und verwaschen aus und machen dadurch, daß sich nur noch die Pole schwach färben, oft nur den Eindruck von großen Kokken.

Alle Gefäße in dem Infiltrationsgebiet der Drüse und ihrer Umgebung sind thrombosiert, von Leukocyten, dichten Fibrinbalken, homogenen Gerinnungsmassen und dichten Haufen von Pestbazillen ganz ausgefüllt. In den inneren Partieen der Drüsen sind viele zusammengesinterte rote Blutkörperchen beigemengt. Die „blasigen Zellen" sowie die gewucherten Endothelien fehlen hier vollkommen; vielleicht stellen größere nekrotische Partieen, in denen gar keine Kerne und Zellgrenzen mehr erkennbar sind, die Überbleibsel dieser Wucherungszonen dar.

Auch die Milz ist von unzähligen Pestbakterien überschwemmt, welche in netzförmigen Zügen diffus die ganzen Pulparäume durchsetzen und um die Follikel dichtere, ringartige Wälle bilden. Außerdem finden sich in der Pulpa viele rautenförmige und gebogene endotheliale Zellelemente sowie reichliche Leukocyten und feine Kerntrümmer.

Die Niere zeigt zunächst in der äußeren Rinde die Residuen älterer herdförmiger Entzündungsvorgänge, Einziehungen, in deren Bereich das Interstitium vermehrt und verbreitert, die Harnkanälchen geschwunden und die Glomeruli in ganz kernarme, konzentrisch gestreifte Kugeln mit dichten Kapseln verwandelt sind. Diese Herde stellen kleine dreieckige, spitz in das Parenchym einstrahlende Gebiete dar. Letzteres ist fast überall im Bereich der Rinde in eine graue, schollige Masse umgewandelt; in den Epithelien lassen sich fast gar keine Kerne mehr färben und nur die Glomeruli mit ihren Gefäßschlingen sowie die Kerne der übrigen Gefäße und des Interstitiums sind noch tingierbar. Alle Glomeruli und die übrigen Blutgefäße enthalten sehr zahlreiche Pestbazillen, ebenso auch viele Harnkanälchen, wo die Bakterien — viel deutlicher und schärfer färbbar als im Bubo — zwischen den losgestoßenen Epithelien liegen.

Fall XIV.

Unbekannter junger Mann von etwa 16—17 Jahren, am 26. Februar 1901 bewußtlos eingebracht und am 3. Tage gestorben. Temperatur bis 40,6 °.

Sektionsbericht.

Ziemlich kleine, jugendliche, männliche Leiche in stark reduziertem Ernährungszustand mit dunkelbraunen Hautdecken. Fettpolster und Muskulatur geschwunden.

In der Bauchhöhle ca. 40 ccm leicht blutig tingiertes Serum. Blase handbreit die Symphyse überragend, Leber von den geblähten Darmschlingen überlagert. Zwerchfellstand beiderseits 4. Rippe. Herzbeutel liegt drei Finger breit vor, enthält ca. 10 ccm blutiges Serum.

Linke Lunge nach hinten unten etwas adhärent, die rechte besonders oben und hinten flächenhaft verwachsen.

vorspringend. Auch in den dunklen Markkegeln vereinzelte blutigrote Streifen.

Nierenbecken ziemlich eng mit glatter durchscheinender Schleimhaut.

Im Magen und Darmkanal in der Mucosa keine Blutaustritte. Schleimhaut ganz glatt und intakt.

Dura mater gespannt, im Subduralraum ziemlich reichlich trübe Flüssigkeit; Windungen der Konvexität abgeplattet, Furchen fast verstrichen. In den weichen Häuten, und zwar vorzugsweise den Basalgefäßen folgend, reichlich grüngelbliche, eiterige, trübe Flüssigkeit; am dicksten ist die Einlagerung in beiden Fossae Sylvii und an der Basis über dem Infundibulum, Pons, Kleinhirn und Vena magna Galeni. (Gehirn wird unzerschnitten konserviert.)

Alle Lymphdrüsen der Leistengegend, die iliacalen und retroperitonealen ohne Schwellung und Einlagerung.

Mikroskopisch und kulturell: Im Blut Pestbazillen, in der endokarditischen Exkreszenz Pestbazillen und lanzettförmige Diplokokken, in der Lunge und zwar in den pneumonischen Herden Pestbazillen, in den eiterigen Einschmelzungen Pestbazillen und Diplokokken, in der Milz Kokken, in den Lymphdrüsen Kokken; Niere nichts.

Im Exsudat der Meningen Pestbazillen vorherrschend, daneben Diplokokken.

Diagnose: Mischinfektion mit Pest und Pneumokokken. Chronische Pneumonie des rechten Oberlappens mit partieller eiteriger Einschmelzung; ulzerös-verruköse Endokarditis der Mitralis. Eiterige Meningitis cerebralis der Konvexität und Basis. Embolischer Infarkt der Milz. Akute hämorrhagische parenchymatöse Nephritis.

Histologischer Befund.

Das hauptsächliche Interesse konzentriert sich in diesem Falle, da geschwellte oder sonst irgendwie veränderte Lymphdrüsen, die als Bubo hätten angesprochen werden können, nicht auffindbar waren, auf den Befund in den Lungen. Es handelt sich, wie schon der makroskopische Befund ergab, um eine indurierende Pneumonie. Die Alveolen sind überall verlegt und zwar vorwiegend durch zellige Ausfüllungsmassen; Fibrin läßt sich nur mehr an ganz wenigen Stellen und in sehr geringer Menge nachweisen. Das Alveolarepithel ist fast überall erheblich geschwellt, seine Zellen haben ganz unregelmäßige polygonale Formen angenommen und sind von ihrer normalen Unterlage, den Alveolarwandungen abgehoben, jedoch nicht in der Weise, wie man es bei katarrhalischen Pneumonieformen gewöhnlich zu sehen bekommt, indem die geblähten und verquollenen Epithelien einfach ins Alveolarlumen losgestoßen und dort zu Gruppen vereinigt sind, sondern ihr Zusammenhang untereinander ist fast überall noch auf weitere Strecken erhalten, so daß auf den Durchschnitten förmliche Kränze von abgehobenen Epithelien in den Alveolarlumina liegen. Es ist dies namentlich bei Betrachtung mit schwächeren Vergrößerungen beim Übersehen größerer Präparatenstrecken ein überaus charakteristischer Befund. (Neuerdings hat auch MARCHAND [1]) auf diese Tatsache hingewiesen.) Zuweilen haben sich zwischen die äußere Seite der Epithelkränze und die Alveolarwandungen, d. h. deren zunächst liegende Kapillaren, einige Leukocyten oder auch wenige rote Blutkörperchen

---

[1]) Münchener med. Wochenschr. Nr. 38 1903.

Masse ausgefüllt, in der sich keine Zellgrenzen mehr erkennen lassen; in anderen sind Häufchen von Leukocyten den desquamierten Epithelien beigemengt. Die Interstitien sind namentlich in der äußeren Rinde sehr verbreitert und ebenfalls von Leukocyten infiltriert. Manche Harnkanälchen sind von homogenen (hyalinen), stark mit Eosin tingierbaren Cylindern erfüllt. Vor allem aber machen sich breite, meist streifenförmig auftretende Blutungsherde bemerkbar, in deren Bereich die Harnkanälchen ad maximum dilatiert und von dichtgedrängten roten Blutkörperchen in mosaikartiger Anordnung ausgestopft sind; zwischen den letzteren finden sich oft losgestoßene schaumig strukturierte oder platt zusammengedrückte Epithelien sowie Trümmer von solchen und vereinzelte Leukocyten. In vielen der blutüberfüllten Harnkanälchen ist der Epithelbelag zu ganz dünnen, niedrigen Bändern komprimiert.

Natürlich partizipieren auch die Glomeruli an diesen Veränderungen (Taf. XV Fig. 29, 30). Sie sind fast alle sehr vergrößert, die BOWMAN'schen Kapseln erweitert; die Gefäßschlingen selbst füllen aber die Kapselräume nur zum kleinsten Teil aus, sondern sie sind meist reduziert, z. T. von hyalinen oder Leukocytenthromben verlegt; neben ihnen aber sind reichliche rote Blutkörperchen, untermischt mit abgestoßenen Kapsel- und Schlingenepithelien und Leukocyten vorhanden (Fig. 30 c) oder es finden sich neben den Schlingen massenhafte losgestoßene Epithelien in konzentrisch schalenartiger Anordnung z. T. in eine granulöse, nekrotische Masse aufgelöst (Fig. 29 a, b). Auch homogene Exsudatbildungen kommen stellenweise in den Kapseln vor.

Die Bakterienfärbung ergibt das Vorhandensein von reichlichen Pestbazillen in den Glomeruli wie in den übrigen Gefäßen und besonders schön lassen sich hier die in der Abschwemmung begriffenen Pestbazillen in den Markstrahlen und in den tieferen Teilen der geraden Harnkanälchen zur Darstellung bringen (Fig. 32 auf Taf. XV). Man ersieht aus diesen Bildern eine wie außerordentlich große Zahl von Pestbazillen durch den Harn ausgeschieden werden kann.

Die mikroskopische Untersuchung der zerebralen Leptomeningitis läßt keine besonderen Eigentümlichkeiten erkennen. Die weichen Hirnhäute sind sehr dicht von Leukocyten infiltriert, denen einige Fibrinfäden beigemengt sind. Neben den ziemlich zahlreichen Diplokokken finden sich namentlich in den tieferen Lagen des Exsudates und ganz besonders in den Scheiden der pialen Gefäße ganze Wolken von sehr gut färbbaren Pestbazillen, so daß kein Zweifel bestehen kann, daß auch diese mit für die Exsudatbildung verantwortlich gemacht werden müssen.

Epikrise.

Die Deutung dieses Falles ist keine ganz leichte. Ein primärer Bubo hat sich nicht auffinden lassen, womit aber durchaus nicht gesagt ist, daß nicht vielleicht doch das Pestvirus seinen Einzug (von der Haut oder Schleimhäuten aus) durch das Lymphgefäßsystem in den Körper gehalten hat. Die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung hat ergeben, daß wir es mit einem Falle von Mischinfektion von Pneumokokken und Pestbazillen zu tun haben und zwar dürften wohl die letzteren als die sekundären Ansiedler anzusehen sein, aber sie haben an allen befallenen Punkten ganz besonders prägnante und tiefgreifende Veränderungen hervorgebracht. Die einfachste Auffassung dürfte wohl sein, daß der Patient, dessen Krankheitsdauer unbekannt blieb, an einer krupösen (Diplokokken-)Pneumonie litt,

welche vielleicht schon in den Meningen und auf dem Endokard Metastasen gesetzt hatte; dann erfolgte die Pestinfektion vielleicht primär von den Atmungswegen aus und nun kam es zu einer Dissemination der Pestbakterien im Körper, wobei in erster Linie die schon erkrankten Organe betroffen wurden. In den Lungen bildeten sich unter dem Einfluß der Pestbazillen von den Bronchien her die cavernösen Einschmelzungen aus und besonders wurden dann die Nieren von einer schweren hämorrhagischen Entzündung befallen.

Fall XV.

Ittoba Jaboba, 50 Jahre, Wäscher, Hindu Maharatta. Aufgenommen am 28. Februar 1901, am 2. Krankheitstag. Exitus am 4. Krankheitstag. Höchste Temperatur 39,4°.

Sektionsbericht.

Große abgemagerte Leiche eines älteren Mannes mit ergrauten Haaren. Hautdecken dunkelbraun. In der linken Achselgegend eine hühnereigroße Schwellung. Inguinalgegenden frei. Beim Einschneiden in die linke Axilla das Unterhautzellgewebe von trüber rötlicher Flüssigkeit durchsetzt; die axillaren Lymphdrüsen zu einem halbkugeligen, hühnereigroßen, weichen Paket verschmolzen. Auf dem Durchschnitt die einzelnen Drüsen noch erkennbar, graurot, unregelmäßig fleckig von helleren Bändern durchzogen. Kapseln aufgelockert, aber außerhalb derselben keine Blutaustritte.

Fettpolster und Muskulatur geschwunden, in der Bauchhöhle keine Flüssigkeit, Leber von geblähten Därmen überlagert. Zwerchfellstand beiderseits 4. Rippe. Beide Lungen frei, beide Pleurahöhlen leer. Im Herzbeutel einige Tropfen klare Flüssigkeit.

Linke Lunge groß, ziemlich schwer mit glatter Pleura, Gewebe aller Lappen stark durchfeuchtet, etwas verquollen. Luftgehalt überall etwas reduziert.

Rechte Lunge zeigt über den unteren Partieen des Oberlappens und über den oberen Teilen des Unterlappens frische, leicht abwischbare Fibrinauflagerungen in Form eines sehr zarten schleierartigen Häutchens. Das Gewebe ist an den entsprechenden Stellen von vermehrter Konsistenz, milzartig infiltriert auf der Schnittfläche in der Umgebung der Bronchialdurchschnitte rundliche, gelbliche, etwas überstehende, gänzlich luftleere Herde. Das übrige Lungengewebe sehr blutreich, dunkel und stark durchfeuchtet. In den Bronchien trüber bräunlicher Schleim. Mucosa der unteren Trachea und der großen Bronchien sehr grötet.

Herz klein; Koronargefäße etwas geschlängelt. Epikard glatt. Beide Ventrikel eng; Muskulatur linkerseits dünn, dunkelbraun und morsch, ohne erkennbare Einlagerungen. Endokard und Aortenintima durchsichtig und fleckenlos. Klappenapparat intakt.

Milz stark geschwellt, über der Konvexität 27 : 14 cm von derber Konsistenz, Kapsel gespannt. Pulpa auf dem Durchschnitt dunkel chokoladebraun, zäh, wenig abstreifbar und nicht vorquellend, Gerüst verdeckt, Follikel nur vereinzelt sichtbar.

Leber groß; Oberfläche glatt, dunkel schiefergrau, Konsistenz vermehrt. Schnittfläche gleichmäßig dunkel chokoladebraun, nicht vollkommen glatt, von einzelnen feinen, seichten Furchen durchzogen. Blutgehalt gering. Acinuszeichnung nirgends erkennbar.

In der Gallenblase ca. 15 ccm wenig gefärbte, schleimige Galle.

Beide Nieren sehr klein und hart; Kapsel leicht abziehbar; Oberfläche glatt, blaßbraun, von vielen kleinen Cystchen durchsetzt. Auf dem Durchschnitt die Rinde ziemlich schmal, derb, glänzend; die Glomeruli als halbdurchscheinende graue Pünktchen stark vorspringend, von wachsartiger Beschaffenheit. Markkegel etwas dunkler. Nierenbecken eng.

Im Magen vereinzelte kleine Blutaustritte in der Mucosa. Darmschleimhaut blaß und intakt.

Die linksseitigen inguinalen und iliacalen Lymphdrüsen erscheinen etwas vergrößert und derb.

Diagnose: Bubonenpest. Hämorrhagischer linksseitiger solitärer Axillarbubo.

Melanose der Milz und Leber. Hochgradiger Milztumor. Schwellung und Induration der Leber (inveterierte Malaria). Amyloiddegeneration der Nieren.

Histologischer Befund.

Da der primäre Bubo für makroskopische Zwecke ganz konserviert wurde, nachdem Abstrichpräparate das Vorhandensein von reichlichen Pestbazillen ergeben hatten, so entfällt die histologische Untersuchung desselben.

Schnitte aus dem Unterlappen der rechten Lunge zeigen alle Übergänge in der Ausfüllung der Alveolen von reiner Ödemflüssigkeit bis zur Ausstopfung derselben mit sehr dicht gedrängten Leukocyten; in einigen Alveolen sind spärliche Fibrinbüschel vorhanden. Auch die kranzförmigen Epithelabhebungen fehlen in diesem Falle nicht ganz, sind aber lange nicht so auffallend als in den früher untersuchten Fällen, vielmehr befinden sich mehr isoliert abgestoßene und geschwellte Epithelien zwischen den Leukocyten und in der ergossenen Ödemflüssigkeit, wohl hauptsächlich infolge der starken serösen Durchtränkung des Gewebes. Die Alveolarkapillaren sind sehr ausgedehnt und injiziert. Alle im Bereich des so veränderten Lungengewebes liegenden Bronchien sind vollständig von Leukocyten und abgestoßenen Epithelkomplexen erfüllt. Über dem stark geschwellten und lückenhaft gewordenen Pleuraepithel liegt ein breites Fibrinband. Pestbazillen lassen sich überall in großen Massen und in guter Erhaltung am reichlichsten in den von einer Mischung von geronnener seröser Flüssigkeit und Leukocyten erfüllten Alveolen nachweisen. —

Alle übrigen Organe zeigen tiefgreifende Veränderungen älteren Datums, welche sich auf eine anderweitige gemeinsame Krankheitsursache und zwar augenscheinlich auf chronische Malaria zurückführen lassen. Milz und Leber sind von schwarzem Pigment überladen. In der Leber sind die Trabekel schmal, die Kapillarräume weit, ihre Endothelien sehr vermehrt, geschwellt und von feinen schwarzen Körnchen ausgefüllt. Besonders treten viele pigmentierte Sternzellen deutlich hervor. Die Milz läßt eine enorme Hypertrophie des faserigen Reticulums erkennen, in dessen Maschen die geschwellten Endothelien vielfach in auf dem Durchschnitt ringartiger Anordnung liegen, so daß stellenweise geradezu eine drüsenartige Struktur hervorgerufen wird. Auch hier sind massenhafte schwarze Körnchen eingelagert.

In der Niere ist das Harnkanälchenepithel überall sehr niedrig und atrophisch, die Tunicae propriae breit und deutlich vortretend. Die Glome-

rulusschlingen sind kernarm, an vielen Stellen wurstförmige, homogene Schollen eingelagert, welche die Amyloidreaktion ergeben. Auch in den mittleren Arterien lassen sich amyloide Bänder nachweisen.

Es hat also auch in diesem durch chronische, inveterierte Malaria komplizierten Fall bereits eine Verschleppung der Pesterreger nach den Lungen stattgefunden, wo wir die Anfangsstadien einer pestösen eiterigfibrinösen Pneumonie nachweisen können.

Fall XVI.

Unbek. Hindumädchen von etwa 8 Jahren. Am 4. Tage des Spitalsaufenthaltes in tiefem Coma gestorben. Höchste Temperatur 41,4°.

Sektionsbericht.

Weibliche kindliche Leiche in ziemlich gutem Ernährungszustand mit kaffeebraunen Hautdecken. In der linken Inguinalgegend eine rundliche Schwellung sichtbar. Unterhautzellgewebe ist hier von klarer, wässeriger Flüssigkeit ziemlich stark durchfeuchtet, die äußeren und inneren inguinalen Lymphdrüsen bis über mandelgroß, nicht miteinander verschmolzen, Kapseln aufgelockert, auf dem Durchschnitt die einzelnen Drüsen äußerst weich, vorquellend, von blaßgraugelber Farbe, in den peripheren Partieen von einzelnen Blutaustritten durchsetzt. Die iliacalen Lymphdrüsen am inneren und äußeren Rand des Muscul. ileopsoas ebenfalls bis über Haselnußgröße geschwellt, blaurot durchscheinend, das Peritoneum über demselben blutig suffundiert und in scharfer Begrenzung mit einem feinen, leicht abwischbaren Fibrinbeschlag bedeckt. Auf dem Durchschnitt die Drüsen sehr weich, dunkelgraurot, stark vorquellend, von einzelnen schwärzlichen Herden durchsetzt. Die retroperitonealen Lymphdrüsen bis auf die Höhe der Nierenarterien geschwellt.

Schleimhaut des Rachens und Kehlkopfeinganges etwas geschwellt und gerötet. Tonsillen vergrößert. In der Trachea, den großen und kleinen Bronchien ist die stark injizierte Schleimhaut mit reichlichem, bräunlichen Schleim bedeckt.

Beide Lungen allseitig frei; Pleurahöhlen leer. Pleura ganz glatt und glänzend, alle Lappen ziemlich blutreich, dunkel, überall gut lufthaltig, ohne irgendwelche Einlagerungen.

Herz von der Körperentwicklung entsprechenden Größe; Epikard glatt, fleckenlos. In beiden Ventrikeln reichliche Gerinnselmassen. Herzmuskel blaßbraun, zäh, von gleichmäßiger Struktur. Endokard und Klappen gehörig.

Milz beträchtlich geschwellt 16 : 8,5. Kapsel gespannt. Pulpa weich, graurot vorquellend, reichlich schmierig abstreifbar. Follikel gut erkennbar; Gerüst wenig sichtbar.

Leber nicht geschwellt; Kapsel fleckig durchscheinend, auch im Parenchym peripher einzelne, hellere, unscharf abgegrenzte Partieen. Schnittfläche glatt, graubraun, Acinuszeichnung nicht erkennbar; Blutgehalt ziemlich gering. Gallenblase enthält etwas hellbraune, dünne Galle.

Beide Nieren mit leicht abziehbarer Kapsel, glatter blaßbrauner Oberfläche. Auf dem Durchschnitt Mark und Rinde gut abgrenzbar. Glomeruli in der Rinde etwas überstehend und injiziert.

Im Magen vereinzelte ganz feine Blutaustritte.
Darmmucosa intakt.

Diagnose: Bubonenpest. Bubonen der linken inguinalen und iliacalen Lymphdrüsen. Subperitoneale Blutaustritte. Zirkumskripte akute fibrinöse Peritonitis über den iliacalen Lymphdrüsen, Milztumor. Diffuse Bronchitis.

Histologischer Befund.

Im primären Bubo (innere Inguinaldr.) herrscht das Bild heftigster Eiterproduktion vor. Schon das umgebende Fettgewebe und die sehr breit aufgefaserte Kapsel sind von zahllosen, fragmentiertkernigen Leukocyten durchsetzt, die erweiterten Lymphgefäße der Kapsel enthalten neben solchen eine feinkörnige Detritusmasse. Das Bild des Lymphdrüsengewebes ist so gut wie vollkommen verschwunden; Sinusräume, Follikel, Follikularstränge sind kaum noch in Spuren nachweisbar; überall liegen fast gleichmäßig sehr dichte Leukocyten zwischen denen höchstens noch an einigen Stellen ein paar spindelige Retikulumzellen und ganz vereinzelt polygonale Endothelien erkennbar werden. Sonst ist die gemeinsame große Eiterkörperchenansammlung nur durch sternförmige, oft miteinander kommunizierende größere und kleinere, lichte, kompakte Flecke unterbrochen, in deren Bereich sich gar keine Kerne mehr färben und keine Zellgrenzen mehr erkennen lassen, also Nekroseherde, welche schon makroskopisch dem Durchschnitt des Bubos ein gefeldertes Aussehen geben. Die Gefäße, soweit solche noch erkennbar sind, durch Leukocytenthromben verlegt, denen in den äußeren Schichten ziemlich viel Fibrin beigemengt ist. Homogene Gerinnungen fehlen ebenso wie nachweisbare Proliferation von fixen Zellen, doch scheinen letztere eben in den nekrotischen Partieen ihr Ende gefunden zu haben.

Pestbazillen lassen sich überaus zahlreich nachweisen und zwar sind dieselben nahezu diffus in dichten netzartigen Zügen zwischen den Eiterkörperchen ausgestreut, nirgends finden sich jene wurstförmigen und klumpenartigen Anhäufungen, wie sie in manchen Fällen zu sehen waren. Es fehlen dagegen die Bazillen gänzlich in den Nekroseherden. Sie sind eben hier ebenso zugrunde gegangen und färberisch nicht mehr nachweisbar wie die Zellen und Kerne.

In der Milz zeigen sich namentlich in den Follikelzentren die großen polygonalen, dunkelkernigen Zellelemente vermehrt. In einzelnen derselben lassen sich im Zelleib Pestbazillen nachweisen, die sonst hier spärlich vorhanden sind. Im übrigen sind wieder die gebogenen, endothelialen Zellen vorherrschend; auffallend ist bei der starken Eiterbildung in den Bubonen die geringe Einstreuung von Leukocyten in die Pulparäume.

In der Niere findet sich starke parenchymatöse Degeneration eines großen Teiles der gewundenen Harnkanälchen mit Desquamation der an manchen Stellen kernlos gewordenen Epithelien. Auch in den Glomeruli ist diese Epithelabstoßung in die Kapselräume mit gleichzeitigem Durchtritt von vereinzelten Erythrocyten erkennbar. Der färberische Nachweis von Pestbazillen gelingt nicht.

Um eine Übersicht über die wichtigsten bei den 16 obduzierten Fällen erhobenen makroskopischen und mikroskopischen Befunde zu ermöglichen, ist das ganze Material im folgenden in Form einer Tabelle zusammengestellt. (Es bedeutet in dieser Tabelle P.B. = Pestbazillen.)

(Tabelle siehe p. 66—69.)

Unter den 16 sezierten Fällen fanden sich 15 mal Veränderungen an Lymphdrüsen oder Gruppen von solchen, welche als Bubonen und als die primären Lokalisationen des Pestvirus im Körper angesprochen werden mußten. Nur ein einziges Mal (Fall VII, W. 7 J.) war in der äußeren Haut und zwar in diesem Falle an der linken Schläfe eine, wie die Untersuchung ergab, durch Pest hervorgerufene deutliche Veränderung, eine sogenannte Pestnekrose der Haut. Es ist aber nach der Lage der befallenen Lymphdrüsen auch in diesem Falle höchst zweifelhaft, ob wir es hier mit einem wirklichen pestösen „Primäraffekt“ zu tun haben, oder ob nicht vielmehr die Hautinfektion sekundär z. B. durch Kontakt mit pestbazillenhaltigem Sputum (in Lunge und Bronchien fanden sich viele P.B.) vermittelt wurde. Im übrigen illustrieren die anderen 15 Fälle, in denen Affektionen der Haut ganz fehlten, die schon öfter beobachtete Tatsache, daß in der ungeheuren Mehrzahl der Fälle die Haut, welche wir doch nach allen klinischen und experimentellen Beobachtungen als die häufigste Eintrittspforte der Pestbazillen ansehen müssen, in der Regel durchschritten wird, ohne daß erkennbare Läsionen in derselben zurückbleiben. Nur ausnahmsweise kommt es zur Bildung einer Pestpustel, eines Pestkarbunkels, einer Pestnekrose in derselben. Freilich können kleinere Veränderungen der Haut auch bei der Sektion leicht übersehen werden, ebenso wie es in der Praxis geradezu unmöglich erscheint, klinisch oder am Sektionstisch eine bestimmte Hautverletzung als Eintrittspforte des Virus anzusprechen, auch wenn sie im Wurzelgebiete der befallenen Lymphdrüsen liegt. Der meist dunkel-

Fall Nr.	Individuum	Alter	Krankheitsdauer	Temperaturmaximum	Makroskopischer Befund an den Lymphdrüsen	Makroskopischer Befund an den Respirationsorganen	Milz	Parenchymatöse Organe	Sonstige Befunde	Zellproliferation
I.	W.	15 J.	7 Tage	40,0	Primärer Bubo der l. äußeren Inguinaldrüs. Schwellung d. inneren Inguinal-, Femoral- u. Iliacaldrüsen. Beginnende Nekrose im Zentrum des Bubos.	Diffuse Bronchitis.	14,0 : 8,0 cm, etwas geschwellt.	—	—	Viele Blasenzellen, spärliche Endothelien.
II.	M.	ca. 25 J.	?	39,9	Rechtsseitig. Inguinalbubo. Bubo 2. Ordnung der Iliacaldrüsen.	Links gut lufthaltig, Bronchitis diffusa.	20,5 : 11,0, geschwellt und weich.	Leber und Nieren trüb geschwellt.	Ecchymosen unter Epikard und in der Magenmucosa.	—
III.	W.	35	?	38,5	Hühnereigroßer solit. r. Pektoraldrüsenbubo.	Blutaustritte in Larynx u. Trachea. Schleimig-eiterige Bronchitis.	19,0 : 11,5, Schwellung u. kleine Hämorrhagieen.	Trübe Schwellung von Leber und Nieren.	—	—
IV.	M.	33	7 Tage	40,2	Hämorrhag. teilweise nekrot. Bubo d. r. äuß. und inneren Inguinaldrüsen. Bubo 2. Ordn. d. iliacal. Lymphdrüs.	Lungen frei. Schleimig-eiterige Bronchitis.	18,0 : 10,5, vorquell. geschwellte Pulpa.	In der Niere Glomeruli stark injiziert.	Blutaustritte in der Magenmucosa. Braune Herzatrophie.	—
V.	M.	25	15 Tage	41,2	Prim. l. Inguinalbubo. Bubo 2. Ordnung der l. Iliacaldrüsen.	Embol., abszedierende pneumon. Herde in beiden Lungen. Z. T. zu größ. Herden konfl.	19,8 : 11,0 : 4,8, sehr geschwellt und weich.	Multiple Abszesse in der Leber.	Thrombophlebitis der l. Vena femoralis. Hirnödem. Pestpyämie.	—
VI.	M.	30	?	39,2	Prim. Bubo der l. äuß. Inguinaldrüsen. Bubo 2. Ordnung d. iliacalen Drüsen. Schwellung d. lumbalen u. retroperitonealen Drüsen.	Umschrieb. hämorrhagische Herde in beiden Lungen. Diffuse eiterige Bronchitis.	18,5 : 10,0, weich, vorquell. Pulpa.	—	—	—
VII.	W.	7	$3^1/_2$ Tage	39,4	Prim. solitär., bohnengroßer, hämorrhagisch. Bubo der r. Axillardrüsen. Schwellung d. trachealen Drüsen.	Kleine, von Hämorrhagieen umgebene Infiltrationsherde im r. U.l. Diffuse eiterige Bronchitis.	11,5 : 8,0, sehr weiche, vorquell. Pulpa.	Unter d. Leberkapsel Blutaustritte. Ebensolche in den Nieren.	Schleimhauthämorrhagieen i. Magen. Pestnekrose in der Haut der Schläfe.	—
VIII.	M.	25	5 Tage	40,2	R. mandibulare, cervikale, clavikulare und tracheale L.dr. sehr geschwellt, dunkelrot, z. T. eiterig erweicht.	L. U.l. dunkelrot infiltriert. R. U.l. hepatisiert. Fibrinöse Pleuritis.	20,5 : 13,8, Pulpa weich u. vorquellend.	Leber blaß und weich.	Schleimhauthämorrhagieen i. Magen. Agenesie d. linken Niere.	In den unt. Trachealdrüsen „Blasenzellen" überwiegend.
IX.	M.	19	4 Tage	38,5	Doppelseitig. Inguinalbubo. Bubo 2. Ordn. der link. Iliacaldrüsen. Retroperiton. Drüsen sehr geschwellt.	Subpleurale Blutaustritte. Schleimig-eiterige Bronchitis.	25,2 : 11,0, hell u. weich.	Leber u. Nieren geschwellt.	Viele subepikardiale Ecchymosen.	Wenige Endothelien.

Mikroskopischer Befund an den Lymphdrüsen					Mikroskopischer Befund an den Respirationsorganen	Milz	Leber	Niere	Sonstige mikroskopische Befunde
Eiterung	Blutung	Nekrose	Gerinnungen	Bakterien					
Wenige Eiterkörperchen.	Gering.	Ausged. nekrotische Partieen.	Homogene Gerinnungen. Viel Fibrin extra- und intravaskulär.	Keine Bakterien auffindbar.	—	Follikelsternzellen vermehrt.	Beg. parenchym. Degen.	Starke parench. Degen. Viele P.B. in Glomeruli und Harnkan.	—
Umgebung, Kapsel u. L.drüsengew. ganz von Leukocyten infiltriert.	Stark ausgedehnte Blutung.	Kleine Nekroseherde.	Fibrin nur intravaskulär.	Ungeheure Massen von P.B. auch in den reg. L.drüsen.	—	Endothelprolif. Follikelsternzellen vermehrt. Viele P.B. in Pulpa und Follikeln.	Leberz. geschwellt. Beg. parenchym. Deg. P.B. in Kapill. u. Venen.	Ac. parench. Degen.	P.B. in den kleinen Knochenmarksvenen
Ausgedehnte Eiterung.	Sehr starke Blutung.	Vorgeschr. Nekrose.	Alle Gefäße thrombosiert.	In der Drüsenperipherie viele P.B. Im Zentrum nicht mehr nachweisbar.	Eiterige Entzündung in Larynx und Trachea.	Pulparäume von Detritusmassen überschwemmt. Leukocyten. Homog. Gerinnungen.	—	Starke parenchym. Degen. Glomerulitis.	Herzmuskel degeneriert. Scholliger Zerfall. Seröse Durchtränkung d. Mammagewebes.
Leukocyten nur in den Randsinus.	Weit vorgeschrittene Nekrose.	Blutungen im nekrot. Gewebe.	Thromben in den Gefäßen der Drüse und Umgebung. Wenig Fibrin außerhalb der Gefäße.	Nur wenige P.B. nachweisbar.	—	Vermehrung der Pulpazellen. Keine P.B.	Sehr starke Parenchymdegeneration mit Lösung der Zellverbände.	Parenchymat. Degen.	Verschmälerung d. Herzmuskelzellen. Verwaschene Querstreifung.
Drüsenperipherie von Eiterung eingenommen.	Fast nicht vorhanden.	Vorherrschend.	Gef. durch Fibrin- und Leukocytenthromben verlegt.	P.B. nicht mehr deutlich darstellbar.	Alveolen von Leukocyten erf. Alveolarepithel zusammenhängend abgehoben. Massenhafte P.B.	Vermehrung der Pulpazellen. Keine P.B.	Umschrieb. gr. Leukocytenansammlungen von großen, blasig. Zellen umgeben.	Parenchym wenig verändert.	—
Umgeb. Gewebe von Eiterherden durchsetzt.	Fast keine r. Blutkörperchen.	Kompakte nekrotische Masse.	Gef. durch Fibrinthromben verlegt.	Wenige P.B. auffindbar.	Hämorrhag. Infarzierung mit Leukocytenrändern. In den Bronchien massenhafte P.B.	Pulpazellen vermehrt.	Lockerung der Trabekel. Schwellung der Zellen.	Starke Blutfüllung der Glomeruli.	Im Myokard kleine Blutungen zwischen den Muskelzellen.
Dichte Ansammlung von Eiterkörperchen im primären Bubo.	Ausged. Blutung.	Wenig Nekrose.	—	Im periglandulären Gewebe massenhafte P.B. ebenso in den peritrachealen Drüsen.	Alveolen von Leukocyten erfüllt. Wenig Fibrin. Viele P.B.	Stark geschwellte Endothelien. Viele P.B. in den Follikeln.	Follikelartige Bildungen im Glissonschen Gewebe.	Subkapsulär. u. in Kortikalsubst. Blutaustritte. Viele P.B. in den Glomeruli.	P.B. in den Nervensträngen d. Plexus brachialis. Leukocytenthromben und Schwärme von P.B. zw. d. Muskeltrabekeln d. Herzens.
Dichte Leukocytenansammlung Abszeßbildung.	—	Keine Nekrosen.	—	Massenhafte P.B.	Zellig-fibrinöses Exsudat in den Alveolen. Alveolarepithel zusammenhängend abgehoben. Sehr viele P.B.	Lacunen blutreich. Endothel vermehrt. Wenige P.B.	Stellenweiser Parenchymzerfall.	Schwellung und Zerfall von Harnkanälchenepithel.	Kleine Blutaustritte im Myokard.
Keine. Lymphdrüsengewebe gut erhalten.	Keine.	Keine.	Keine.	Ungeheure Schwärme von P.B. in den Sinusräumen.	—	Enorme Endothelwucherung. Sehr viele P.B.	Follikelartige Bildungen im Glissonschen Gewebe.	Schwere parenchym. Degeneration. Glomeruli von P.B. überschwemmt.	—

Fall Nr.	Individuum	Alter	Krankheitsdauer	Temperaturmaximum	Makroskopischer Befund an den Lymphdrüsen	Makroskopischer Befund an den Respirationsorganen	Milz	Parenchymatöse Organe	Sonstige Befunde	Zellproliferation
X.	M.	40	7 Tage	39,4	R. cervikale L.dr. leicht geschwellt.	Oedem d. l. U.l. Hepatisation d. unt. Teiles d. r. U.l.	15,5 : 8,5, schlaffe Pulpa.	Leber leicht geschwellt, blaß.	Blutaustritte im Magen.	Große „Blasenzellen".
XI.	M.	23	6 Tage	38,5	Prim. hämorrhag. Bubo der r. äuß. u. inneren Inguinaldrüsen. Bubo 2. Ordn. d. l. Iliacaldr. Sekundär. Bubo der l. Inguinal- u. Iliacaldr.	Lungen überall lufthaltig.	15,0 : 9,0, Pulpa dunkel, weich, vorquellend.	In der Leber subkapsuläre und intraparenchymatöse Blutungen.	Subperitoneale Blutungen. Blutungen in Magenschleimhaut und Nierenbecken.	L. Inguinaldrüs. Viele große Blasenzellen. Gewucherte Endothel.
XII.	M.	20	8 Tage	39,5	Prim. Bubo d. l. Inguinaldr. Bubo 2. Ordn. d. l. Iliacaldr. Beginnender sekund. Bubo d. r. Inguinal- u. Iliacaldrüsen.	Oedem der Unterlappen.	13,0 : 8,5.	Leberparenchym sehr brüchig.	Subepikardiale Blutaustritte. Beginnende Fäulniserscheinungen.	Viele „Blasenzellen", auch im periglandulären Gewebe.
XIII.	W.	ca. 25	?	41,0	Prim. Bubo der l. äuß. u. inn. Inguinaldrüsen. Bubo 2. Ordnung der Iliacal- u. Retroperitonealdrüsen. Beginnender sekundärer Bubo der r. Inguinaldrüsen.	Lungen ganz lufthaltig.	17,0 : 12,0, vorqu. weiche, geschw. Pulpa.	—	Adipositas cordis. Aeltere Narben i. d. Nieren. Blutungen i. d. Magenschleimhaut.	Keine.
XIV.	M.	16	?	40,6	Lymphdrüsen nicht verändert.	Chron. indurat. Pneumonie d. r. O.l. mit multiplen bronchiektatischen Kavernen. Eiterige Bronchitis.	25,0 : 13,0, Pulpa schmierig, embolisch. anäm. Infarkt.	Ausgedehnte parenchym. u. hämorrhag. Nephritis.	Verruköse Endokarditis d. Mitralis. Eiterige Leptomeningitis.	—
XV.	M.	50	4 Tage	39,4	Solitärer Bubo der l. Axillardrüsen mit Hämorrhagieen.	Im r. O.l. kleine milzartige Infiltrationsherde. Umschriebene frische Pleuritis.	27,0 : 14,0, sehr derb, schokoladenbraun, Melanose.	Leber geschwellt, derb, schieferig. Amyloiddegen. der Nieren.	Inveterierte Malaria.	—
XVI.	W.	8	?	41,4	Prim. Bubo d. linken Inguinaldrüsen. Bubo 2. Ordn. der Iliacal- u. Retroperitonealdrüsen.	Lungen überall lufthaltig. Diffuse Bronchitis.	16,0 : 8,5, schmierigweiche Pulpa.	—	Beginnende fibrinöse Peritonitis üb. d. l. Iliacaldrüsen.	Vereinzelte Endothelien.

braun gefärbte und oft mit einer dicken Schmutzkruste überzogene Körper der Hindus niederer Kasten — und solche kommen bei dem Spitalsmaterial größtenteils in Betracht — wimmelt infolge der geringen Bekleidung, der Unreinlichkeit und der sonstigen Lebensgewohnheiten dieser Eingeborenen schon normalerweise von zahllosen kleinen Schrunden, Rissen, Stichen, Kratzeffekten, so daß die Annahme, durch welchen dieser vielen kleinen Substanzverluste die Pestbakterien eingedrungen sind, immer eine sehr problematische bleiben muß. Vielleicht trägt

Mikroskopischer Befund an den Lymphdrüsen					Mikroskopischer Befund an den Respirationsorganen	Milz	Leber	Niere	Sonstige mikroskopische Befunde
Eiterung	Blutung	Nekrose	Gerinnungen	Bakterien					
ereinzelte Leukocyten.	Keine.	Keine.	Klumpige homogene Gerinnungen. Kein Fibrin.	Wenige P.B.	Alveolen von Leukocyten ausgefüllt. Spärliche Fibrinpfröpfe. Massenhafte P.B.	—	—	—	—
.Inguinaldrüse wenige Leukocyten.	R.Inguinaldrüse fast ganz durch Blutungen zerstört. L.Inguinaldrüse umschriebene Hämorrhagieen.	Ausged. Nekrose rechts.	Keine.	Rechts P.B. nicht mehr nachweisbar, links P.B. sehr zahlreich auch intracellulär.	—	Endothelien sehr vermehrt.	Follikelartige Lymphocytenansammlungen im Glissonschen Gewebe.	Starke parenchym. Degeneration. Ueberschwemmung mit P.B.	—
Abszeßbildung.	Sehr ausgedehnte Blutung.	Ziemlich verbreitet.	Nur in Gefäßen.	Massenhafte P.B. Spärlich auch intracellulär.	—	—	—	—	—
Gleichmäßige Infiltration mit Leukocyten.	Inselförmig.	Sehr ausgebreitet.	Gef. der l. Inguinaldrüsen thrombosiert.	Sehr viele P.B. in den l. Inguinaldrüsen und Umgebung.	—	Endothelwucherung Zahlr. P.B. in den Pulparäumen.	—	Ältere herdförm. Schrumpfungen. Nekrose in Harnkan. Viele P.B.	—
—	—	—	—	—	Zirkulär abgehobene Epithelien. Leukocyteninfiltration. Vorgeschr. Organisation. Eiterige Bronchitis und Peribronchitis. Viele P.B.	Wucherung der Endothelien Wenige P.B.	—	Ausged. Blutungen in Glomeruli und Harnkan. Nekrose. Glomerulitis. Viele P.B.	P.B. im Eiter der Meningen.
—	—	—	—	—	Zellig-seröses Exsudat. Massenhafte P.B.	Induriert und von Pigment durchsetzt.	Cirrhotisch. Massenhaft pigmentierte Endothelien.	Amyloiddegeneration der Glomerulischlingen.	—
Starke Eiterproduktion.	Ausgebreitete Blutungen.	Sternförmige Nekroseherde.	Leukocytenthromben in den Gefäßen.	Viele P.B. in netzartigen Zügen.	—	Polygon. Follikelsternzellen vermehrt. Endothelien gewuchert. Wenige P.B.	—	Parenchymatöse Degeneration.	—

auch die auf allen Straßen zu beobachtende Gewohnheit der Hindus das Nasen-, Mund-, Rachen- und Bronchialsekret aus rituellen Gründen nicht auf die Erde zu entleeren (Taschentücher existieren natürlich nicht), sondern in die Hand zu spucken und diese dann an der Hinterseite des fast immer nackten Oberschenkels abzuwischen, oftmals dazu bei, die Infektion an dieser Körperstelle zu veranlassen, denn da die Pestbakterien nach den übereinstimmenden Angaben aller Untersucher vollkommen lufttrocken werden können, ohne ihre Vegetationsfähigkeit und ihre

Virulenz einzubüßen, so werden sie natürlich tausendfältige Gelegenheit haben, mit dem Staub in die oberen Digestions- und Respirationswege zu gelangen und in deren Sekret überzugehen. Tatsächlich habe ich auch bei dem überaus großen Krankenmaterial, welches ich während meines Aufenthaltes in Bombay in den verschiedenen Pestspitälern sehen konnte, nur verhältnismäßig sehr selten Gelegenheit gehabt, wirklich primäre Pestaffektionen der Haut zu beobachten.

Ein besonders eklatanter Fall möge hier kurz Erwähnung finden. Ein etwa 30jähriger Mann (Brahmine) wurde in bewußtlosem Zustande in das Jamset-Jeejeebhoi-Hospital aufgenommen und später in das Arthur-Road-Spital eingeschafft. Der ihn begleitende Bruder gab an, daß der Mann während des Schlafes von einer Ratte an der rechten



Fig. 1.
Pestnekrose in der Haut der rechten Schläfe.

Schläfe gebissen worden sei, bald darauf unter heftigen Schmerzen erkrankt und in Bewußtlosigkeit verfallen sei.

Die rechte Kopfseite war unförmlich geschwellt, bläulichrot verfärbt und besonders die Lider so stark gedunsen, daß vom rechten Auge nichts mehr zu sehen war. Im Verlauf der nächsten Tage bildet sich an der rechten Schläfe zuerst ein etwa halbhaselnußgroßes Bläschen mit getrübtem Inhalt, dann ein zackiger Substanzverlust der Haut aus, welcher sowohl in der Fläche wie in der Tiefe mit unheimlicher Schnelligkeit trotz Kauterisation und Anwendung antiseptischer Umschläge um sich griff (vgl. Figur).

Ein großer Teil der Haut der Stirne, des behaarten Kopfes der Schläfe und der Wange wurde brandig in bräunlichen Fetzen abgestoßen. Nach 3 Tagen wurde der Bulbus phthisisch, auch der Knochen

des Stirn-, Schläfen- und Oberkieferbeines wurde zum Teil nach Verlust seines Periostes von der Nekrose ergriffen. Die rechtsseitigen cervikalen und mandibularen Lymphdrüsen erschienen bei der Abtastung in der teigigen Ödemgeschwulst vergrößert, am 4. Tage waren Pestbazillen im Blute nachweisbar und am 5. Tage erlag der Patient in kontinuierlich hohem Fieber, ohne das Bewußtsein wieder erlangt zu haben. Die Erlaubnis zur Obduktion konnte bei der hohen Kaste des Verstorbenen leider nicht erwirkt werden. Es war dies einer der wenigen einwandfreien Fälle von primärer Pestaffektion der Haut, die ich sehen konnte, bei dem auch die Ätiologie (Rattenbiß) besonders klar war.

Kehren wir zu unseren Obduktionsfällen zurück, so ergibt sich folgende Zusammenstellung. Es waren befallen von Bubonenbildungen:

8 mal die Inguinallymphdrüsen einer Seite und zwar immer mit sekundärer Mitbeteiligung der Iliacaldrüsen derselben Seite (primärer Bubo zweiter Ordnung nach der Nomenklatur der österreichischen Kommission, ALBRECHT-GHON);
2 mal die beiderseitigen Inguinallymphdrüsen, davon einmal die Lymphdrüsen der anderen Seite deutlich sekundär (sekundärer Bubo nach ALBRECHT-GHON);
2 mal die Axillardrüsen;
1 mal die Cervikaldrüsen;
1 mal die Mandibulardrüsen;
1 mal die Pektoraldrüsen;
1 mal wurden trotz eifrigen Suchens die Lymphdrüsen des ganzen Körpers frei befunden.

Stellen wir diesen Lymphdrüsenbefunden gleich die Fälle von positiven Befunden in den Lungen gegenüber, so ergibt sich

2 mal Hepatisation eines ganzen Lappens;
1 mal Karnifikation mit Bildung multipler bronchiektatischer Kavernen (Fall XIV);
1 mal multiple abszedierende Pestherde mit stellenweisem Konfluieren.
3 mal umschriebene, hämorrhagische, splenisierte, lobuläre Herde;
1 mal starkes Ödem der Unterlappen;

außerdem findet sich 6 mal schleimig-eiterige Bronchitis notiert. —

Was zunächst die Bubonen betrifft, so fanden sich dieselben wie immer angegeben wird, am häufigsten (im ganzen 10 mal) in den Inguinallymphdrüsen lokalisiert. Die von den Eingeborenen fast immer unbekleidet getragenen Unterextremitäten bieten natürlich am häufigsten und am leichtesten Gelegenheit zu einer Invasion der Pesterreger, die dann auf ihrer ersten größeren Etappe in der Schenkelbeuge in den In-

guinaldrüsen zunächst sistiert werden und hier die ersten Entzündungserscheinungen hervorrufen. Ich möchte bei dieser Gelegenheit erwähnen, daß ich die Angaben von Aoyama (l. c.), daß weitaus häufiger die inneren als die äußeren Inguinaldrüsen befallen würden, weil erstere ihr Wurzelgebiet an den Unterextremitäten, letztere hauptsächlich an den äußeren Genitalien hätten, nicht ganz bestätigen kann. Es fanden sich fast immer auch die äußeren Inguinaldrüsen und zwar häufig stärker als die inneren befallen. Ganz gewöhnlich war es ja überhaupt nicht zu einer Lokalisation des Prozesses in den primär affizierten Drüsen gekommen; in allen Fällen von primärem Inguinalbubo zeigten sich die iliacalen, manchmal auch die lumbalen und retroperitonealen Drüsen in Mitleidenschaft gezogen; ja in mehreren Fällen, in denen die Schwellung der Inguinaldrüsen nur Haselnußgröße erreichte, erwiesen sich die Iliacaldrüsen zu dattelgroßen, ja zu hühnereigroßen Paketen geschwellt. Es findet eben offenbar bei der raschen Vermehrung der Pestbazillen im Körper sehr rasch ein Transport in die meisten zu einem Wurzelgebiet gehörenden Drüsen statt.

Das makroskopische Aussehen der Bubonen schwankt je nach dem Alter, der Intensität des Prozesses und dem Widerstande, welchen der Organismus der Invasion der Bakterien entgegenzusetzen vermag von einer leichten grauroten markigen Schwellung bis zur enormen Vergrößerung mit ausgedehnter hämorrhagischer Gewebszertrümmerung oder sehr ausgebreiteter Nekrose, wodurch jene feste, grauweise, nahezu käseartige Beschaffenheit resultiert, welche den nekrotischen Bubo auszeichnet. Häufig sind Hämorrhagieen und Nekrosen fleckweise nebeneinander angeordnet und hierdurch kommt das für den Pestbubo so ungemein charakteristische buntscheckige Aussehen zustande. Ich glaube, daß besser als alle Beschreibungen gute Abbildungen eine richtige Vorstellung von dem makroskopischen Verhalten des Pestbubos demjenigen zu geben vermögen, der den Prozeß nicht aus eigener Anschauung kennt (vgl. Taf. I u. II Fig. 1—7).

In vielen Fällen wird von der Eiterung, noch häufiger von der Hämorrhagie die Kapsel der Lymphdrüsen durchbrochen und das die Bubonen anfänglich umgebende wasserklare, schwappende Ödem (ähnlich wie beim Anthraxkarbunkel) wird trübe, eiterig oder von dunklen Blutungen durchsetzt. Letztere können namentlich in der Umgebung der iliacalen Lymphdrüsen große Strecken unterwühlen und unter serösen Häuten (Peritoneum) oder unter der Intima von Gefäßen, die im betroffenen Gebiete liegen, zum Vorschein kommen (Taf. II Fig. 5 u. 6).

Man hat schon öfter mit Recht auf die große Ähnlichkeit hingewiesen, welche die pestösen Bubonen mit dem Verhalten der mesenterialen (und retroperitonealen) Lymphdrüsen beim Typhus zeigen und tatsächlich ist diese Ähnlichkeit bisweilen eine geradezu frappante und, wie unsere Befunde lehren, nicht nur in makroskopischer Beziehung,

sondern namentlich auch im Hinblick auf die feineren histologischen Vorgänge, die sich in den Lymphdrüsen bei beiden Erkrankungen abspielen. Hier wie dort haben wir die Schwellung und Erweichung, die Neigung zu Eiterung und Blutung und zu regressiven Metamorphosen.

Das histologische Bild des Bubos wird in erster Linie von der Zahl und wohl auch von der Virulenz der importierten Bakterien beeinflußt. Letzterer Faktor dürfte zwar im allgemeinen eine untergeordnete Rolle spielen, da man wohl annehmen kann, daß zur Zeit einer großen Pestepidemie die durchschnittliche Virulenz der Bakterien eine ziemlich gleichmäßig heftige ist.

Wir können die durch die Pestinfektion in den Lymphdrüsen zunächst hervorgerufenen Vorgänge einteilen in exsudative und in zelluläre. Das Exsudat ist zunächst ein seröses; eine stark eiweißhaltige Flüssigkeit durchsetzt die Sinusräume, besonders die Randsinus, wohl auch die Kapsel und das umgebende Gewebe und ist an diesen Stellen im gefärbten Schnittpräparat in Form von großen homogenen, oft von Vakuolen durchsetzten oder an den Rändern festonartig ausgezackten Klumpen und Schollen erkennbar, denen wir bei der Durchsicht von Präparaten besonders jüngerer Bubonen so häufig begegnet sind (Taf. VI Fig. 17). Oft drängt sich diese Exsudatmasse auch zwischen die Zellen als eine netzartig angeordnete Substanz ein. Sie ist der Fibrinreaktion im allgemeinen nicht zugänglich, wenn auch bei Ausführung derselben gelegentlich einzelne kleinere Partikelchen leicht blau gefärbt scheinen. Kommt es aber dann gleichzeitig zu einem Zerfall von Zellen, so kann ein sehr ausgebreiteter Faserstoffniederschlag sich innerhalb des Drüsengewebes etablieren und einen dichten Filz zwischen den absterbenden Zellen darstellen, wiederum ein Vorgang, den man nicht selten auch in der typhösen Lymphdrüse zu Gesicht bekommt (Taf. VII Fig. 18). Übrigens scheint dieses Vorkommnis wenigstens in größerer Ausbreitung nicht allzu häufig zu sein. Weit öfter dagegen kommt es zu sehr ausgedehnten Fibringerinnungen innerhalb der Blutgefäße sowohl der affizierten Drüse selbst als ihrer Kapsel und des umgebenden Gewebes. Gewöhnlich zu einer Zeit, wo das Gewebe schon auf größere Strecken hin abgestorben ist, lassen sich dann in den Gefäßbahnen ganze Zöpfe von Fibrin neben mehr oder weniger Leukocyten sichtbar machen (Taf. VIII Fig. 19). Offenbar sind diese intravaskulären ausgedehnten Gerinnungen neben der Giftwirkung der Bakterien die Hauptursache der umfänglichen Absterbevorgänge in den Bubonen. Oftmals sieht man als Anfangsstadien solcher Thrombosierungen zierliche Fibrinsternchen der inneren Gefäßwand aufsitzen.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die zellulären Vorgänge, welche sich in den vom Pestvirus infizierten Lymphdrüsen abspielen. Die Einfachheit halber habe ich in der Tabelle das Wort „Blasenzellen“

gebraucht, ohne demselben irgendwelche Berechtigung zusprechen zu wollen. Es finden sich nämlich, wie wir in den oben genauer niedergelegten Befunden gesehen haben, besonders in denjenigen Fällen, in denen der Prozeß langsamer verläuft, die Sinusräume erfüllt von großen, blasigen, gewöhnlich kuglig runden oder bei Massenansammlungen sich gegenseitig etwas abplattenden, sehr protoplasmareichen Zellen, deren Leiber sich mit Eosin lebhaft tingieren und deren Kerne (oftmals sind zwei oder drei Kerne nachweisbar) dunkel granuliert sind und ein ziemlich dichtes Gefüge aufweisen (Taf. VI Fig. 16 u. 17). Die Plasmaleiber dieser Zellen können von Vakuolen durchsetzt sein, manchmal förmliche Schaumstrukturen zeigen oder sie sind mit Detritusmassen aller Art, mit Kerntrümmern, ganzen Leukocyten oder, wenn sie in der Nähe von Blutungen liegen, auch von roten Blutkörperchen erfüllt. Unter Umständen können sie auch Pestbazillen und zwar in sehr großer Zahl inkorporieren (z. B. Fall XI) und zwar sind dies die einzigen Zellen, die ich überhaupt bazillenhaltig gefunden habe. Nicht ein einziges Mal fand ich bei der Durchsicht von vielen Hunderten von Präparaten einen Pestbazillus im Zelleib eines Leukocyten oder einer fixen Gewebszelle, sondern wenn intrazelluläre Exemplare auffindbar waren, stets nur in solchen Blasenzellen. Es ist unzweifelhaft, daß wir es hier mit phagocytär wirkenden Elementen zu tun haben; weniger klar ist ihre Abstammung. Vielleicht liegt die Annahme am nächsten, daß sie Abkömmlinge der sog. großen Lymphocyten darstellen; jedenfalls wird man sie am besten wegen ihrer augenscheinlichen Fähigkeit ihren Plasmaleib nach Bedarf auszudehnen und zusammenzuziehen mit dem v. Recklinghausen'schen Ausdruck als „kontraktile Zellen“ bezeichnen. Sie sind jedenfalls identisch mit jenen Elementen, welche wir auch in anderen Organen nach Gewebszerstörungen und nach Blutungen, ganz besonders im Zentralnervensystem antreffen.

Ein zweiter Typus von Zellen, welche unter Umständen sehr vermehrt auftreten können, unterscheidet sich sofort in seiner Konfiguration und seiner Kernstruktur von dem eben beschriebenen. Es sind große polygonale, öfter noch spindel- und rautenförmige Zellen mit lang ausgezogenen, gelegentlich gegabelten Ausläufern und hellen bläschenförmigen Kernen mit zartem Kerngerüst und kleinen Nucleolen. Sie leiten sich offenbar von den präexistenten endothelialen Belagelementen des Reticulums ab und sind augenscheinlich identisch mit den gleichen oder doch sehr ähnlichen Formen, welche in der Milz vorkommen.

Es ist wohl möglich, daß auch diese Zellen phagocytär wirken können („Makrophagen“ Metschnikoff's), jedenfalls habe ich sie niemals pestbazillenhaltig gefunden.

Es erübrigt noch ein paar Bemerkungen über die in den Bubonen auftretenden Leukocyten zu machen. Wir haben bei der Durchsicht der einzelnen Fälle gefunden, daß die Ansammlung von Eiterkörperchen in der Drüse und in deren weiter Umgebung in vielen Fällen eine außer-

ordentlich starke sein kann, so bedeutend, daß das übrige Gewebe ganz eingeschmolzen wird und kleinere und größere Eiterherde, Abszesse entstehen, die ja auch makroskopisch sehr häufig das Bild geradezu beherrschen. Man hat öfter behauptet, daß starke Eiterung im Bubo immer ein Zeichen von Mischinfektion mit anderen pathogenen Keimen, speziell mit Staphylokokken oder Streptokokken sei. Dieser Anschauung kann ich durchaus nicht beipflichten. Der Pesterreger ist nach meinen Erfahrungen imstande, exquisit eitererregend zu wirken, er braucht dazu keine Bundesgenossen und ganz gewöhnlich kann man in vollkommen vereiterten (aber geschlossenen) Bubonen ausschließlich Pestbazillen nachweisen. Wir haben gesehen, daß auch in anderen Organen, z. B. Lunge, Leber durch Pestbazillen auf embolischem Wege Herde entstehen können, welche sich makroskopisch und mikroskopisch in nichts von den Abszessen unterscheiden, welche bei Staphylokokken- oder Streptokokkenpyämieen zur Beobachtung kommen. Wenn natürlich vereiterte Bubonen nach außen durch die Haut hindurchbrechen, so findet man sie sehr bald mit anderen Mikroorganismen und speziell mit Eiterpilzen verunreinigt und es können auf diese Weise sehr umfängliche Exfoliationen entstehen; so habe ich z. B. nach Vereiterung der Inguinaldrüsen wiederholt bis zu faustgroße offene Kavernen auftreten sehen, in deren Grund die Muskeln, Gefäße und Nerven wie sauber präpariert lagen; alles Fett, Binde- und Drüsengewebe war durch die Eiterung abgestoßen worden. In diesem Sinne ist auch die früher öfter aufgestellte Behauptung, daß das Auftreten von Eiterung bei den Bubonen als ein günstiges Omen aufzufassen sei, gewissermaßen richtig. Wenn der Kranke überhaupt den Durchbruch nach außen und die spontane Entleerung des Inhaltes erlebt, dann ist er eben über die fatalste Periode der Krankheit bereits hinüber und der Ausgang in Genesung ist dann nicht mehr ganz unwahrscheinlich.

Zwei Vorgänge verleihen dem Pestbubo vor allem, wie schon erwähnt, sein makroskopisch charakteristisches Aussehen: die Nekrose und die Blutung. Beide zusammen sind wohl als der Ausdruck und die Folge der Gewebsschädigung durch die ausgebreiteten Gefäßverlagerungen aufzufassen, einer richtigen Infarktbildung, die je nach der Lagerung der Verhältnisse bald mehr dem Bilde des anämischen, bald mehr des hämorrhagischen Infarktes zuneigen kann, oder es sind beide Formen nebeneinander vertreten. Aus der Infarktwirkung und der durch sie hervorgerufenen Gewebskoagulation erklärt sich auch die feste, käseähnliche Beschaffenheit, welche die nekrotischen Herde makroskopisch aufweisen (vgl. z. B. Fig. 7 auf Taf. VII). Mikroskopisch sehen wir in den Nekrosebezirken bzw. an ihren Rändern alle diejenigen oftmals beschriebenen Vorgänge wiederkehren, welche sich auch sonst bei der Gewebsmortifikation abspielen, besonders die Vorgänge der Karyorrhexis und Karyolysis. Wie bei dem gewöhnlichen Infarkt pflegt auch bei dem

nekrotischen Pestbubo die Blutung über die Grenze des infarzierten Gebietes hinauszureichen. Ihre Extensität und Intensität gibt gleichzeitig einen Anhaltspunkt für den Grad der Schädigung, welche die Gefäßwandungen erlitten haben. Alle bei Pest auftretenden Blutungen dürften wohl auf eine deletäre Einwirkung der Pestbakterien und deren giftiger Stoffwechselprodukte zu erklären sein nicht nur in den Lymphdrüsen, sondern auch in den übrigen Organen.

Von großem Interesse ist das Verhalten der Pestbazillen in den Lymphdrüsen. Wir begegnen hier ganz auffallenden Differenzen in den Befunden, besonders in quantitativer Hinsicht. Es kamen Fälle von primären Bubonen zur Beobachtung, in denen es nicht gelang, einen einzigen Pestbazillus mikroskopisch einwandsfrei nachzuweisen, während andrerseits in vielen Fällen diese Mikroorganismen sich in solch ungeheuren Schwärmen in den Lymphdrüsen angesammelt hatten, daß nach Ausführung von Bakterienfärbungen schon makroskopisch oder doch bei Anwendung ganz schwacher Lupenvergrößerungen die Zooglöen in Form unregelmäßiger, großer Flecke oder bandförmiger Einlagerungen sichtbar waren.

Im allgemeinen wird man sagen dürfen, daß wohl bei keiner Infektionskrankheit die ursächlichen Erreger in solchen Massen im Organismus sich anhäufen, als die Pestbazillen unter Umständen in den Bubonen; ja die mißfarbigen oder grauen Pfröpfe, welche sich von deren Schnittfläche abstreifen lassen, bestehen manchmal ausschließlich aus Pestbazillen. Damit steht scheinbar die früher öfters gemachte Angabe im Widerspruch, daß die Pesterreger innerhalb des Gewebes nur schwer nachweisbar seien, sowie die mannigfaltigen Vorschläge zu deren besserer Sichtbarmachung. Diese Angabe ist dahin richtig zu stellen, daß es allerdings mitunter nur sehr schwer oder gar nicht gelingt, die Pestbazillen im Gewebe bakterioskopisch nachzuweisen, nämlich immer dann, wenn die Absterbevorgänge im Bubo bereits eingesetzt haben oder gar weiter vorgeschritten sind. Wenn es sich dagegen um ein Gewebe handelt, dessen Zellen noch deutlich färbbar sind, dann gelingt es (gute histologische Konservierung natürlich vorausgesetzt) auch mit Leichtigkeit, die Pestbakterien darin darzustellen. Auf die Art der Färbung und auf die Auswahl der betreffenden Farbstoffe kommt es dabei gar nicht so sehr an; es wird dies Sache der Übung und des Geschmackes sein. In der noch nicht nekrotischen und gut konservierten Lymphdrüse können die Pestbakterien ebenso wie in jedem anderen Gewebe, in welchem sie sich befinden, mit jeder stark färbenden alkalischen Anilinfarbe leicht und sicher nachgewiesen werden und es ist ziemlich gleichgültig, ob man sich hierzu des von vielen Seiten ganz besonders empfohlenen polychromen Methylenblaues nach Unna oder des Karbolthionins oder des gewöhnlichen alkalischen Methylenblaues bedient.

Kommt es zu wirklichen entzündlichen Infiltrationsherden in den Lungen, so sind natürlich auch die Bronchien und deren Wandungen in hervorragender Weise mitbeteiligt, ja es kann, wie wir in dem einen Fall (XIV) gesehen haben, von ihnen aus zur Bildung richtiger bronchiektatischer Einschmelzungsherde kommen, welche makroskopisch (Taf. IV Fig. 12) große Ähnlichkeit mit tuberkulösen bronchiektatischen Kavernen aufweisen. Es entstehen buchtige, mit dem Bronchialbaum kommunizierende Herde, die mit dickem gelben Eiter erfüllt sind und in deren Wandungen sich ungeheure Mengen von Pestbakterien nachweisen lassen.

Die durch die Pesterreger hervorgebrachten Entzündungsherde in den Lungen werden wir am zweckmäßigsten in drei Gruppen teilen:

1. die hämatogen entstandenen embolischen Pestherde,
2. die konfluierend lobulären oder auch lobulär auftretenden Hepatisationen und
3. die meist insulär auftretenden kleineren Splenisationsherde.

Die erste Form ist natürlich den embolischen Pestabszessen an die Seite zu stellen, die auch in anderen Organen (z. B. Leber) auftreten können. Daß die Lunge in erster Linie dazu disponiert ist, erklärt sich aus der Leichtigkeit des Vorkommens von thrombophlebitischen Prozessen in der nächsten Umgebung der befallenen Lymphdrüsen und der Leichtigkeit der Verschleppung kleiner infizierter Pfröpfe nach den Lungen (Taf. III Fig. 10). Die rundliche Form, die unregelmäßige Dissemination im Lungengewebe und die beschränkte Größe der Herde lassen schon auf den ersten Blick den Entstehungsmodus deutlich erkennen. Die Farbe der Herde ist keine saftig gelbe wie bei den gewöhnlichen, z. B. pyämischen Abszessen, sondern eine mehr blasse, weißlichgelbe, ihre Konsistenz eine festere, nahezu käsige. Dieses Verhalten und der Umstand, daß sich die Herde fast überall von einer dunklen, hämorrhagischen Zone umgeben zeigen, verleihen ihnen die größte Ähnlichkeit mit Rotzknoten, wie man sie z. B. in den Lungen rotziger Pferde bisweilen sieht. An den scharfen Rändern der Lappen konfluieren die Knoten zu größeren, sehr hellen Infiltrationsbezirken, die wiederum stark an das Bild der Tuberkulose erinnern (Taf. III Fig. 11). Natürlich fehlt über den Herden, da wo dieselben an die Pleura heranreichen, niemals ein frischer Fibrinschleier.

Die zweite Form, welche ihren Ausgang sicher von der inneren Lungenoberfläche her nimmt, kann offenbar in verschiedener Extensität auftreten; wir haben sowohl lobäre wie auch bedeutend kleinere Hepatisationsherde gefunden. Eigentümlich ist denselben das durch die Blutungen und die eiterig-zellige Infiltration hervorgebrachte buntfleckige Aussehen, welches förmlich das Bild der Bubonen wiederholt (Taf. II Fig. 8, Taf. III Fig. 9).

Nur in einem Fall (XIV) glückte es weder makroskopisch noch mikroskopisch in den durchsuchten Lymphdrüsen Pestherde aufzufinden, während in der Lunge eine schwere Pestpneumonie (mit Diplokokken) sowie eine sicher durch Pest hervorgebrachte zu Kavernenbildungen führende Peribronchitis vorhanden war. Wie bereits erwähnt, handelt es sich aber hier vielleicht um eine Sekundärinfektion mit Pest bei bestehender Primärinfektion mit Pneumokokken.

Von den übrigen Organen findet sich am konstantesten verändert die Milz. Ganz regelmäßig zeigt sie, wie die in der Tabelle wiederholten Maße[1]) beweisen, eine sehr beträchtliche Schwellung, die durch bestehende Mischinfektion noch vergrößert werden kann (Fall XIV Pneumokokkeninfektion, Fall XV inveterierte Malaria).

Sehen wir von diesen Fällen ab, so zeigt sich auch bei diesem Organ makroskopisch wie mikroskopisch die auffallende Ähnlichkeit der Veränderungen mit den beim Abdominaltyphus beobachteten. Die Pulpa ist weich, schmierig, vorquellend, aber nicht besonders dunkel, graurot bis ziegelrot; die Follikel sind gewöhnlich klein, häufig ganz überdeckt. Als Grund der Pulpahyperplasie erkennt man histologisch hauptsächlich eine enorme Wucherung der endothelialen Pulpaelemente, jener großen, gebogenen, sichelförmigen Zellen, die hauptsächlich bei der frischen Untersuchung deutlich hervortreten, aber auch in Schnittpräparaten das Bild oft beherrschen, wenn auch natürlich ihre charakteristische Form in letzteren nicht so deutlich hervortreten kann. Es ist bekannt, daß diese Zellen bei vielen Infektionskrankheiten, ganz besonders aber beim Typhus in außerordentlicher Vermehrung gefunden werden.

Nicht zu verwechseln sind dieselben mit den ebenfalls großen aber meist sternförmig oder polygonal gestalteten, oftmals mehrkernigen Zellen, welche im Zentrum der Follikel auftreten können. Ihre Abstammung ist wohl nicht ganz klar. Sie treten bekanntlich ganz besonders bei Diphtherie häufig in großer Zahl auf und sind die Ursache der bei dieser Krankheit ganz gewöhnlich beobachteten Follikelschwellung. Auch diesen Zellen sind wir in einer Reihe der untersuchten Fälle in großer Anzahl begegnet. In der Tabelle sind sie der Kürze halber zur Unterscheidung als „Follikelsternzellen“ bezeichnet.

Es ist klar, daß nach dem Eintritt einer Kreislaufüberschwemmung mit Pestbazillen diese auch in der Milz zur Ablagerung kommen müssen und tatsächlich lassen sich in manchen Fällen auch in diesem Organ ganz kolossale Mengen dieser Bakterien nachweisen. Sie liegen dann meist in großen rundlichen Haufen vorwiegend in der Umgebung der kleinen Milzarterien (Taf. XI Fig. 24) oder in der Peripherie der Follikel

---

[1]) Eine Organwage stand leider ebensowenig wie eine Leichenwage zur Verfügung.

zwischen deren Zellen eingestreut, seltener in netzförmigen Zügen durch die ganze Pulpa hindurch gewuchert.

Die sogenannten parenchymatösen Organe, Leber und Nieren, weisen fast in allen Fällen, in welchen die Krankheit auch nur einige Tage angedauert hatte, Anzeichen oft sehr schwerer Entartungszustände auf, wie sie auch bei anderen akuten Infektionskrankheiten mit tödlichem Ausgang fast regelmäßig beobachtet werden. Wir sehen alle Grade der trüben Schwellung und der beginnenden Fettdegeneration.

Eine besondere Eigentümlichkeit in der Leber sind die rundlichen, umschriebenen Anhäufungen von Lymphocyten, welche manchmal geradezu einen follikelähnlichen Charakter aufweisen. In einem Falle war es in diesem Organ zur Bildung multipler embolischer Abszesse mit massenhaften Pestbazillen gekommen (Taf. V Fig. 13).

In der Niere scheinen in erster Linie neben der diffusen Intoxikationswirkung besonders die Glomeruli der Angriffspunkt des Pestvirus zu sein. Schon makroskopisch erkennt man ihre Vergrößerung und die starke Injektion ihrer Schlingen. Mikroskopisch sieht man in ihnen oft Blutaustritte und Epitheldesquamationen und findet sie überschwemmt mit sehr reichlichen Pestbazillen. In sechs daraufhin untersuchten Fällen war die Einspülung von Pestbazillen in die Glomeruli mikroskopisch nachweisbar. Unter Umständen kann es dadurch zu schwersten mit Degenerationen und Hämorrhagieen gepaarten Entzündungserscheinungen kommen, die namentlich an den Glomeruli Veränderungen hervorrufen, wie wir sie sonst nur bei den deletärsten Formen der postskarlatinösen oder septischen Nephritis sehen (Taf. XV Fig. 29, 30, 31). Die Ausscheidung von Pestbazillen kann dabei, wie ein Blick auf Taf. XIV Fig. 32 lehrt, eine außerordentlich starke sein und die Infektiosität des Harnes derartiger Personen muß bei der bekannten Tenazität des Pestvirus eine nicht zu unterschätzende Gefahr für die Umgebung bilden. Übrigens konnten ja auch die Wiener Forscher in 5 von 17 daraufhin untersuchten Fällen Pestbazillen im Leichenharn auffinden.

Die mannigfaltigen Schleimhautblutungen, welche im Gefolge der Pest auftreten können, sind von allen bisherigen Untersuchern konstatiert worden. Auch in unseren Fällen waren sie besonders im Magen manchmal sehr stark ausgebildet (Taf. V Fig. 15). Auch das Nierenbecken kann gelegentlich der Sitz solcher Blutungen sein, welche wohl als Ausdruck der allgemeinen Sepsis erregenden Wirkung des Pestvirus aufzufassen sind.

Bezüglich der jetzt sehr reichhaltigen Literatur über Pest kann ich hier, um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, auf die Zusammenstellungen verweisen, welche sich in folgenden Werken finden:

MÜLLER-PÖCH, Die Pest, Nothnagel's Spezielle Pathologie u. Therapie Bd. V T. IV, Wien 1900, Alfred Hölder.
ALBRECHT-GHON, Die Beulenpest in Bombay im Jahre 1897, Wien 1898—1900.
SCHEUBE, Die Krankheiten der warmen Länder, Jena 1903, Gust. Fischer. (Sehr vollständige Bibliographie p. 41—53.)

Mit der Frage der Serumbehandlung der Pest befassen sich folgende neuere Arbeiten:

HAFFKINE, W. M., Summarised Report on the Bombay Plague Research-Laboratory for 1896—1902.
—, Id. for 1902—1904.
CHOKSY, N. H., Report on the treatement of plague with Prof. LUSTIG's serum, „Times of India“ Press, Bombay 1901.
—, „Eagle“ Printing office, Bombay 1903.
MAYR, A., A paper on Professor LUSTIG's curative plague serum, Bombay 1900.

Sonstige Literaturangaben finden sich im Text.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

Fig. 1. Primärer hämorrhagischer und nekrotischer Bubo der inguinalen Lymphdrüsen von Fall IV, M. 33 J.

Fig. 2. Primärer Bubo der rechten Pectorallymphdrüsen. Fall III, W. 35 J.

Fig. 3. Primärer Bubo der Axillardrüsen (4. Krankheitstag). Fall VII, W. 7 J.

Fig. 4. Solitärer Bubo der Axillardrüsen mit beginnender Nekrose. Fall XV, M. 50 J.

Tafel II.

Fig. 5. Primärer hämorrhagischer Bubo 2. Ordnung der iliacalen Lymphdrüsen. Blutungen unter der Intima der benachbarten Venen und Arterien. Fall IV, M. 33 J.

Fig. 6. Bubo 2. Ordnung der iliacalen Lymphdrüsen mit ausgedehnten Blutungen im umgebenden Gewebe und unter dem Peritoneum. Fall XI, M. 23 J.

Fig. 7. Primärer Bubo der äußeren Inguinaldrüsen mit vorgeschrittener Nekrose. Fall VI, M. 30 J.

Fig. 8. Konfluierende lobuläre sekundäre Pestpneumonie mit Hepatisation im rechten Unterlappen. Fall X, M. 40 J.

Tafel III.

Fig. 9. Sekundäre Pestpneumonie des rechten Unterlappens (lobäre Hepatisation) bei primären Bubonen der mandibularen Lymphdrüsen. Fall VIII, M. 25 J.

Fig. 10. Multiple embolische Pestherde in der Lunge. Fall V, M. 25 J.

Fig. 11. Konfluieren der embolischen Pestherde in der Lunge. Fall V, M. 25 J.

Tafel IV.

Fig. 12. Indurative Pestpneumonie des rechten Oberlappens mit multiplen bronchiektatischen Pestkavernen. Fall XIV, M. 16 J.

Fig. 14. Hämorrhagische Pestnephritis bei Lungenpest. Fall XIV, M. 16 J.

Tafel V.

Fig. 13. Multiple embolische Pestabszesse in der Leber bei Pestpyämie. Fall V, M. 25 J.

Fig. 15. Multiple Schleimhauthämorrhagieen im Magen bei Bubonenpest. Fall XI, M. 23 J.

Tafel VI.

Fig. 16. Zellanhäufung im Randsinus eines primären Bubos. Fall I. Zeiss DD, Ok. 4, projiziert auf 160 mm.

Fig. 17. Kapsel und Randsinus eines primären Bubos. Exsudatbildung. Fall I. Zeiss DD, Ok. 4, projiziert auf 160 mm.

Tafel VII.

Fig. 18. Fibringerinnungen zwischen den Zellen in einem primären Bubo. Fall I. Zeiss homog. Immers. $^1/_{12}$, Ok. 1, projiziert auf 208 mm.

Tafel VIII.

Fig. 19. Nekrose in einem primären Bubo. Fibrinthromben in den Gefäßen. Fall I. Zeiss AA, Ok. 2, projiziert auf 143 mm.

Tafel IX.

Fig. 20. Pestbazillenhaufen in einem primären Bubo. Fall II. Zeiss AA, Ok. 4, projiziert auf 218 mm.

Fig. 21. Bazillenhaufen in den Sinusräumen eines Bubo. Fall II. Zeiss homog. Immers. $^1/_{12}$, Ok. 2, projiziert auf 125 mm.

Tafel X.

Fig. 22. Bubo. Ausbreitung der Pestbazillen in das umgebende Gewebe. Fall III. Zeiss AA, Ok. 2, projiziert auf 144 mm.

Fig. 23. Ansammlung von Pestbazillen im Randsinus eines Bubo 2. Ordnung. Fall IX. Zeiss AA, Ok. 1, projiziert auf 150 mm.

Tafel XI.

Fig. 24. Ansammlung von Pestbazillen in einem Milzfollikel. Fall VII. Zeiss homog. Immers. $^1/_{12}$, Ok. 2, projiziert auf 203 mm.

Tafel XII.

Fig. 25. Embolische Pestpneumonie. Dunkle Bazillenhaufen in den Alveolen. Fall V. ZEISS AA, Ok. 1, projiziert auf 164 mm.

Fig. 26. Embolische Pestpneumonie. Pestbazillen in einer Alveole. Kranzförmige Epithelabhebungen. Fall V. ZEISS homog. Immers. $^1/_{12}$, Ok. 2, projiziert auf 154 mm.

Tafel XIII.

Fig. 27. Pestbronchitis bei Bubonenpest in einem kleinen Bronchus. Fall VI. ZEISS homog. Immers. $^1/_{12}$, Ok. 2, projiziert auf 241 mm.

Tafel XIV.

Fig. 28. Indurative Pestpneumonie. Einwachsen eines Fibroblastensprosses vom adventitiellen Gewebe einer Arterie aus. Fall XIV. ZEISS DD, Ok. 2, projiziert auf 152 mm.

Fig. 32. Hämorrhagische Pestnephritis. Ausscheidung von Pestbazillen in einem geraden Harnkanälchen. Fall XIV. ZEISS homog. Immers. $^1/_{12}$, Ok. 2, projiziert auf 140 mm.

Tafel XV.

Fig. 29. Hämorrhagische Glomerulonephritis. Exsudat und nekrotische Epithelien in der Kapsel eines Glomerulus. Fall XIV. ZEISS DD. Ok. 2, projiziert auf 202 mm. *a* Desquamierte Epithelien, *b* nekrotische Massen.

Fig. 30. Hämorrhagische Glomerulonephritis. Hämorrhagie in einem Glomerulus. Fall XIV. ZEISS DD, Ok. 2, projiziert auf 202 mm. *a* BOWMAN'sche Kapsel, *b* verkleinerte Gefäßschlingen, *c* desquamierte Epithelien und Leukocyten.

Fig. 31. Hämorrhagische Pestnephritis. Hämorrhagieen und Epitheldesquamationen in den Harnkanälchen. Fall XIV. ZEISS DD, Ok. 2, projiziert auf 202 mm.

Nähere Erklärungen der Figuren im Text.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei), Naumburg a/S.



Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.

Dürck, Pest.

Verlag von Gustav Fischer, Je

F. Reichhold Lithogr. Kunstanstalt München

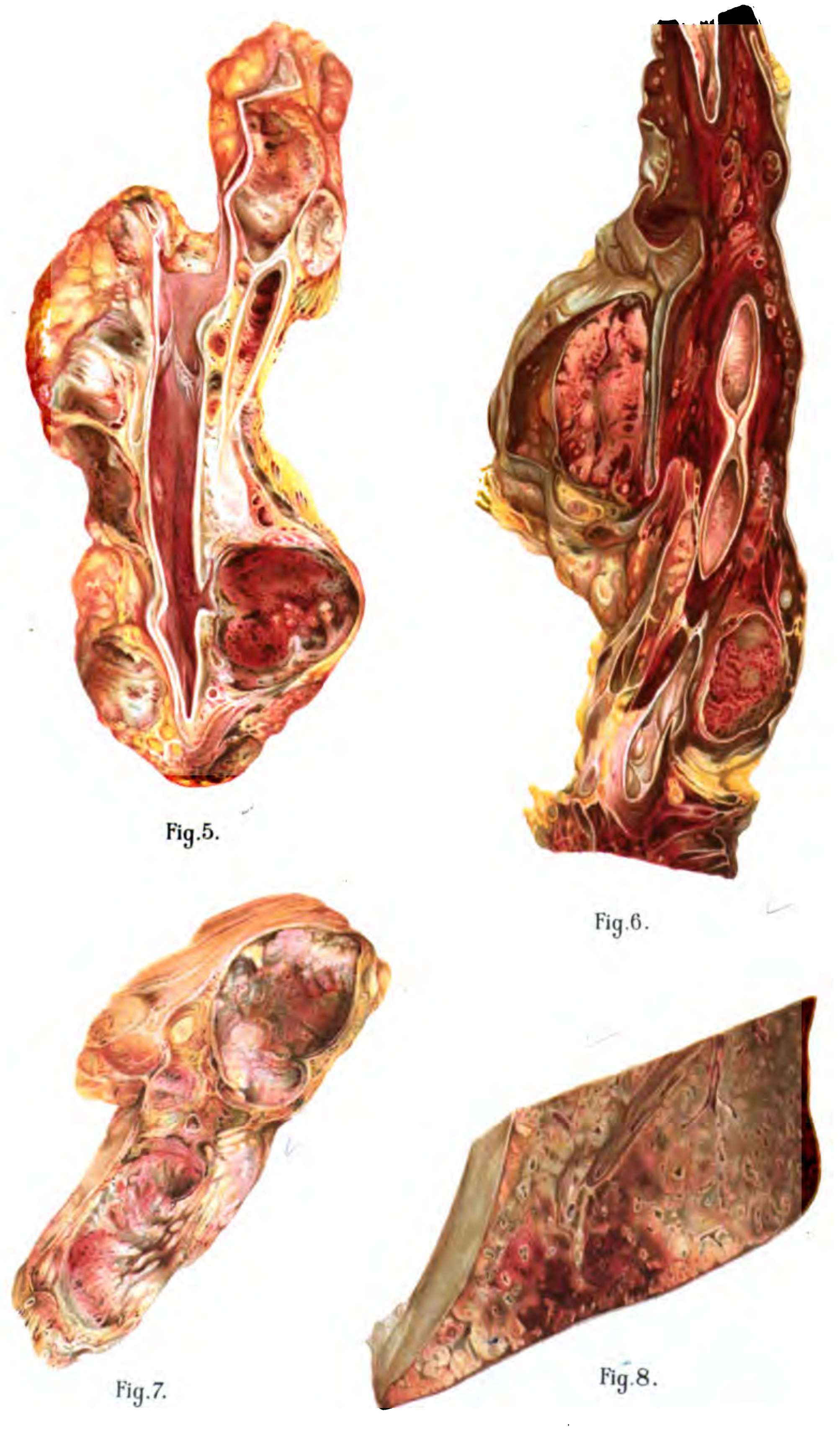


Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Dürck, Pest.

Verlag von Gustav Fisch

F. Reichhold, Lithogr. Kunstanstalt, München



Fig. 9.



Fig. 10.



Fig. 11.

Dürck, Pest. Verlag von Gustav Fischer



Fig. 12.



Fig. 14.

Dürck, Pest. Verlag von Gustav Fischer



Fig. 13.

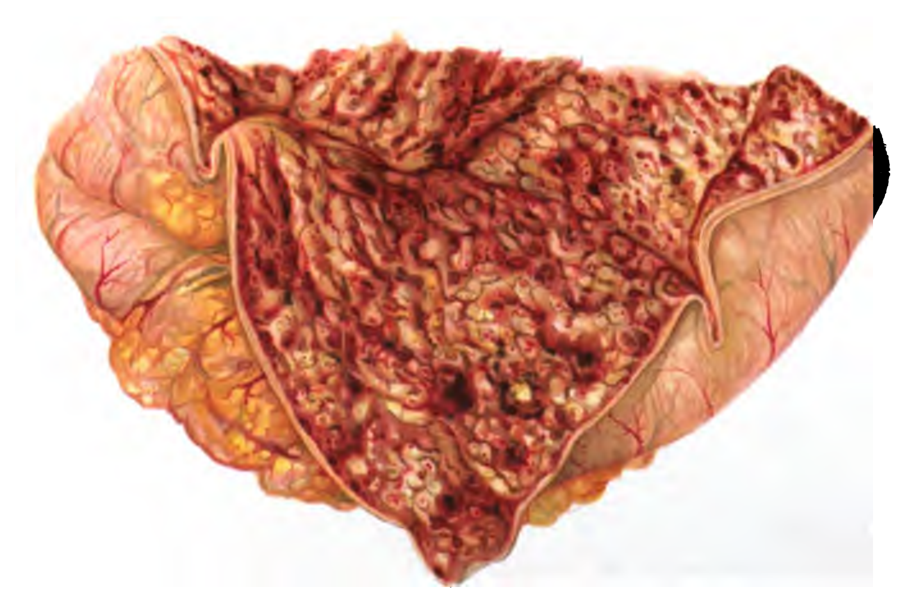


Fig. 15.

Dürck. Pest. Verlag von Gustav Fischer.

F. Reichhold, Lithogr. Kunstanstalt, München.

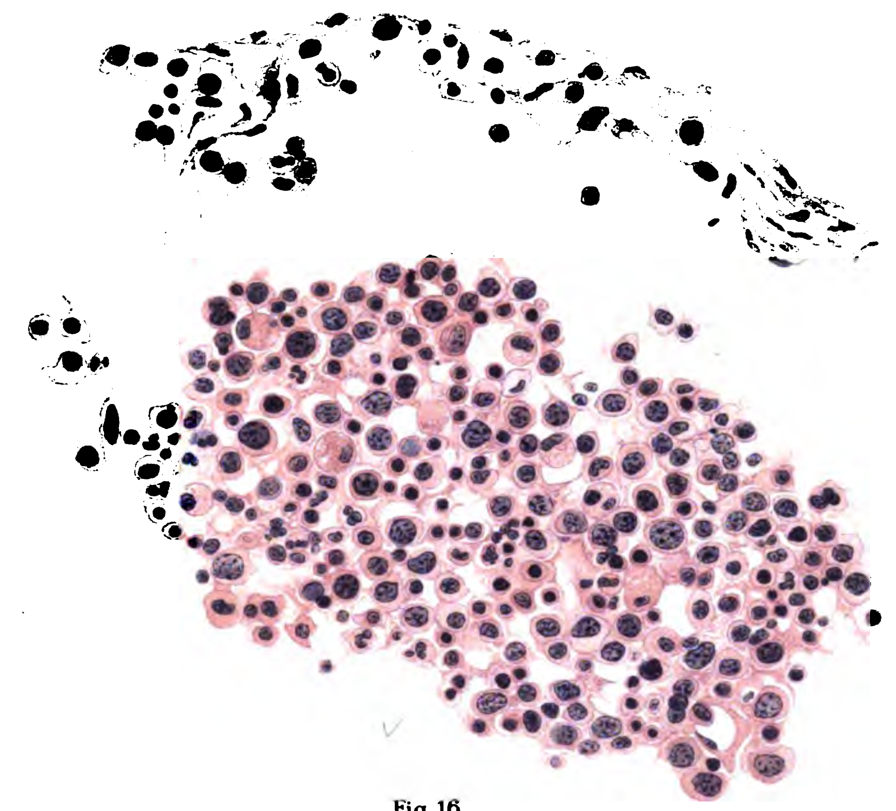


Fig. 16.

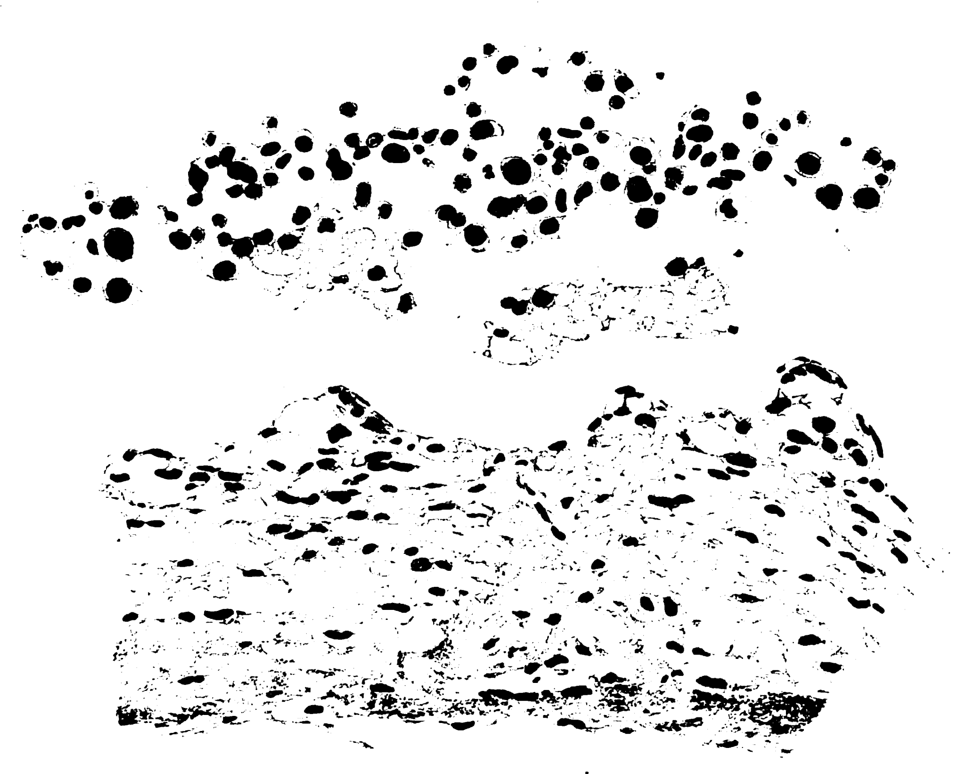


Fig. 17.

Dürck, Pest.

Verlag von Gustav Fischer

F. Reichhold, Lithogr. Kunstanstalt, München.

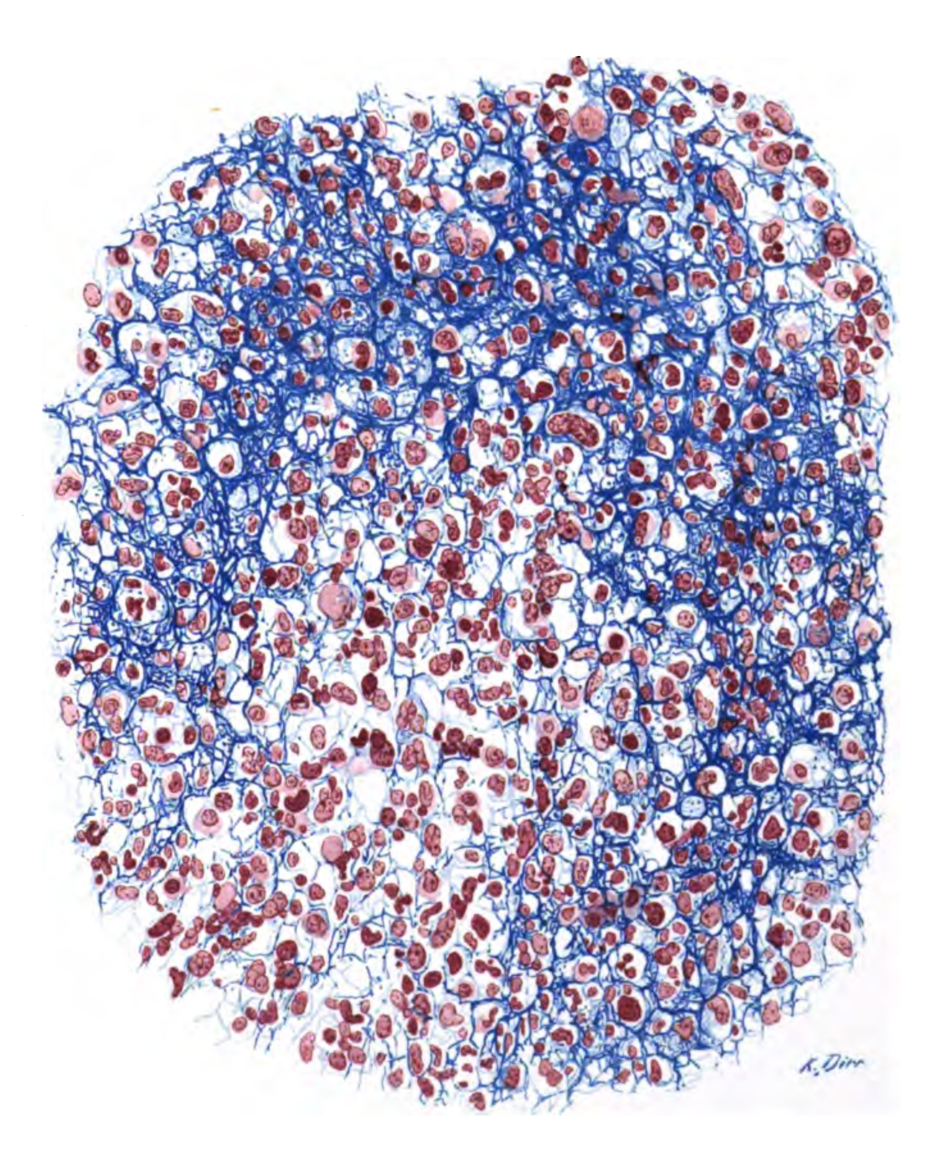


Fig. 18.

Dürck, Pest. Verlag von Gustav Fischer, Jena.

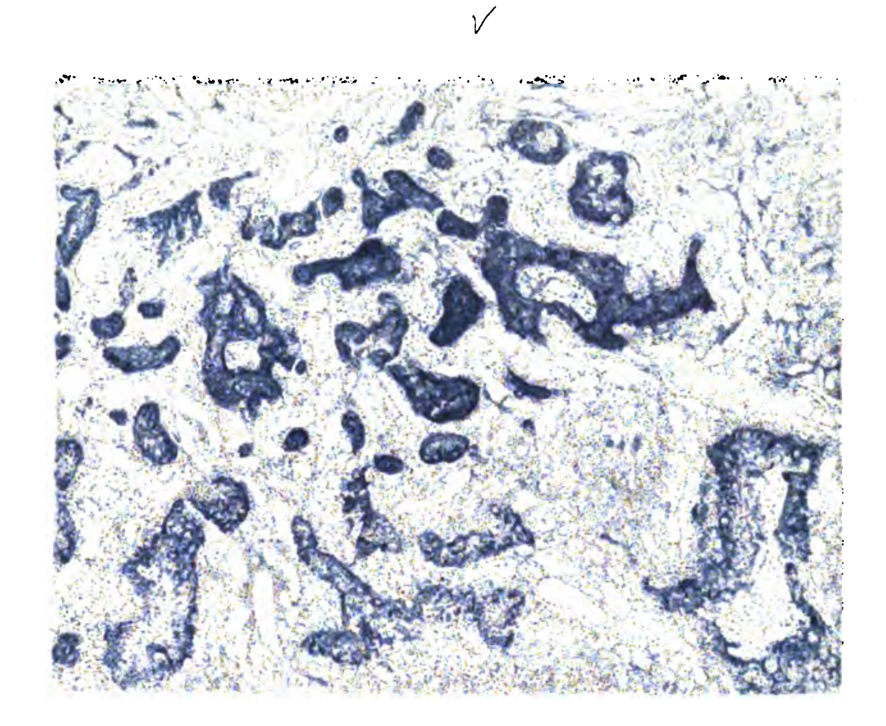


Fig. 20.

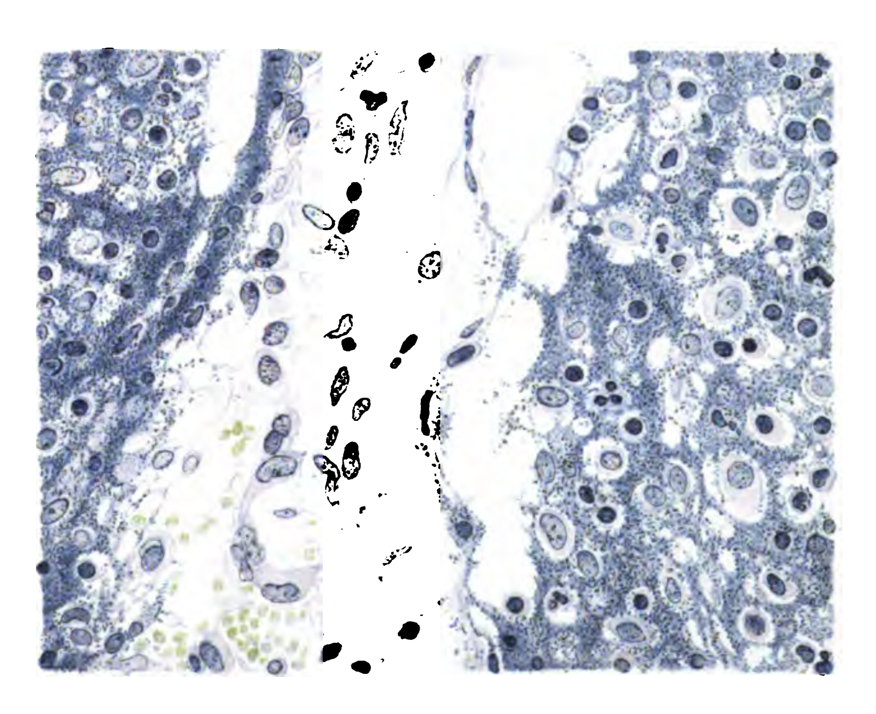


Fig. 21.

Dürck, Pest.

Verlag von Gustav Fischer, Jena

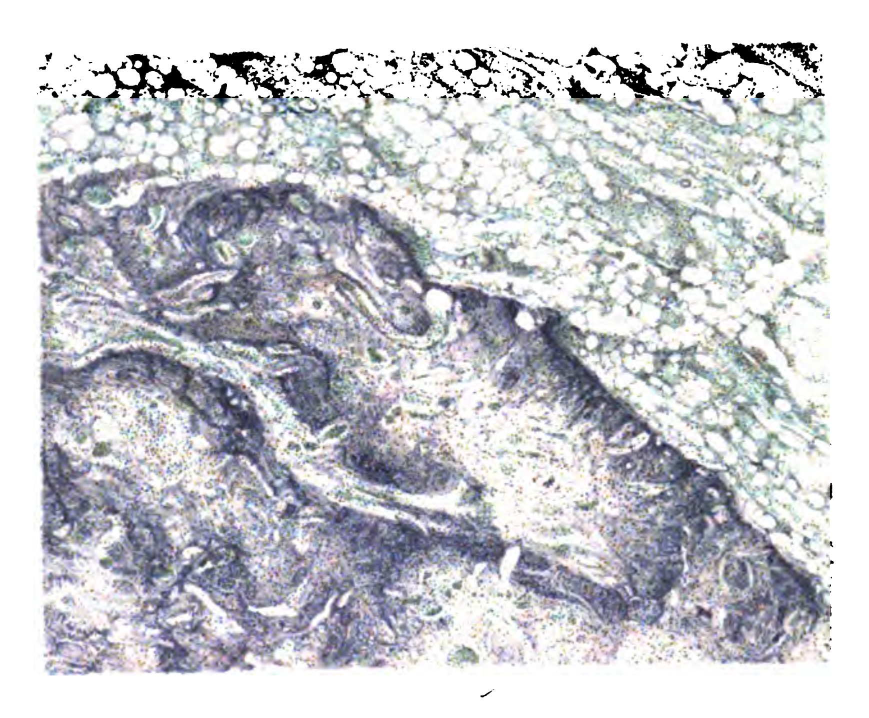


Fig. 22.

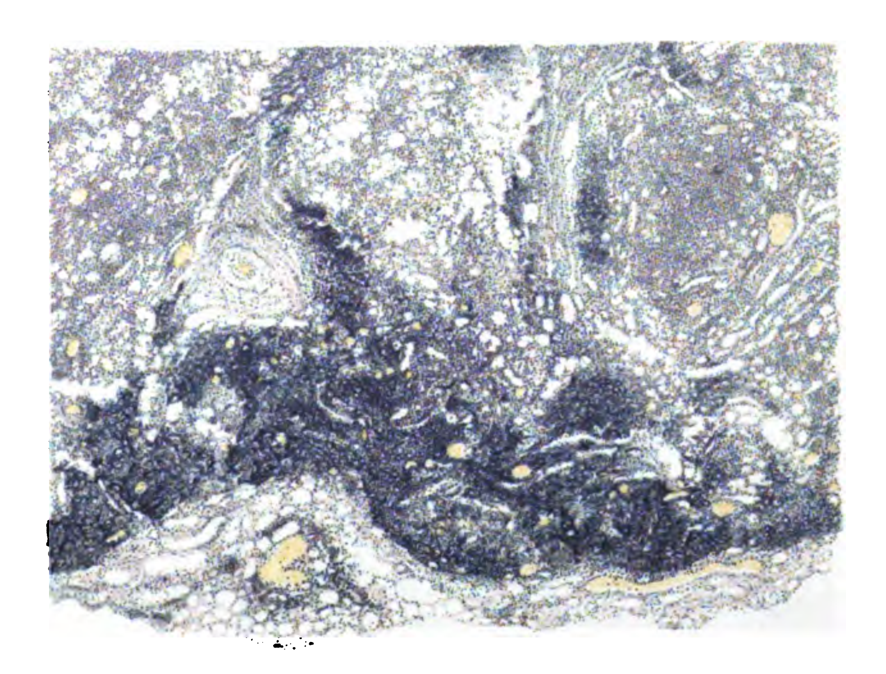


Fig. 23.

Dürck Pest.

Verlag von Gustav Fisc

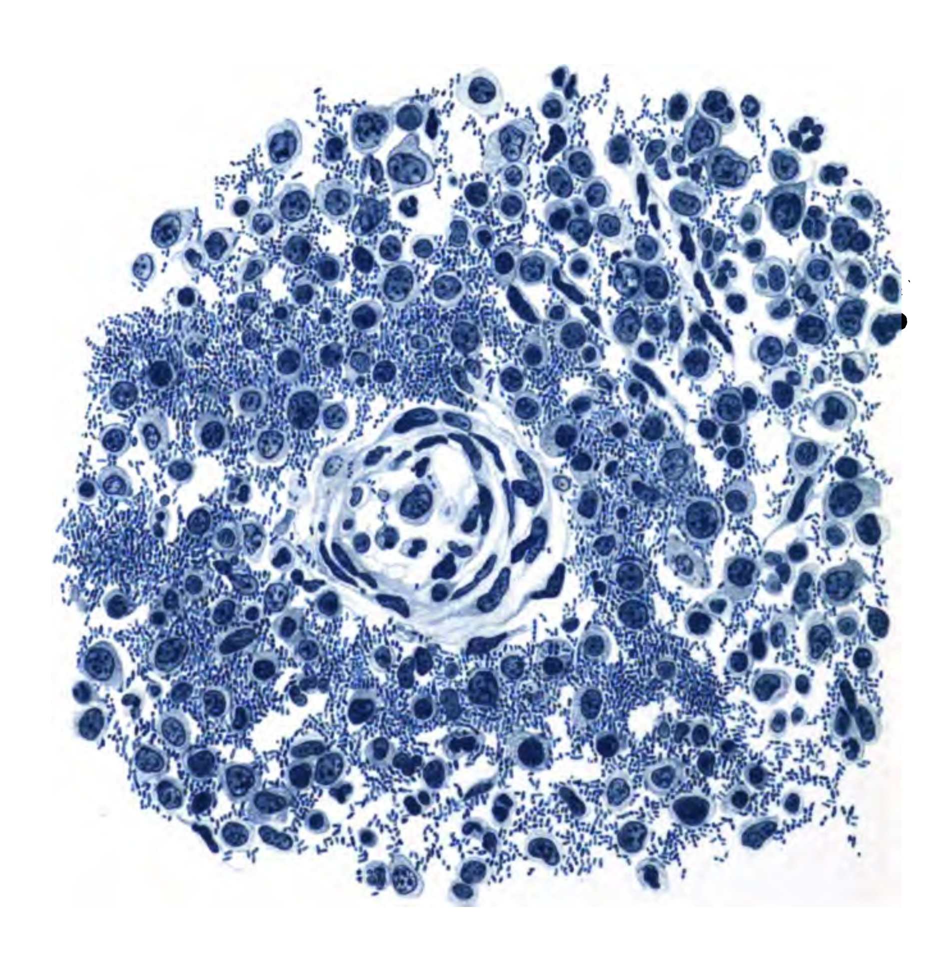


Fig. 24.

Dürck, Pest.

Verlag von Gustav Fischer, Jena

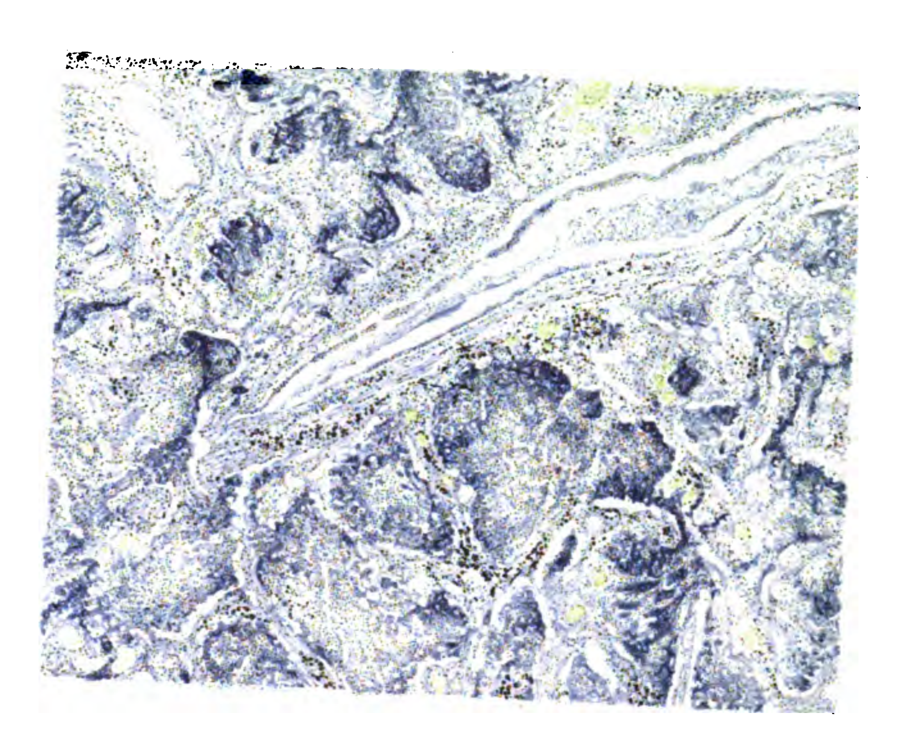


Fig 25.

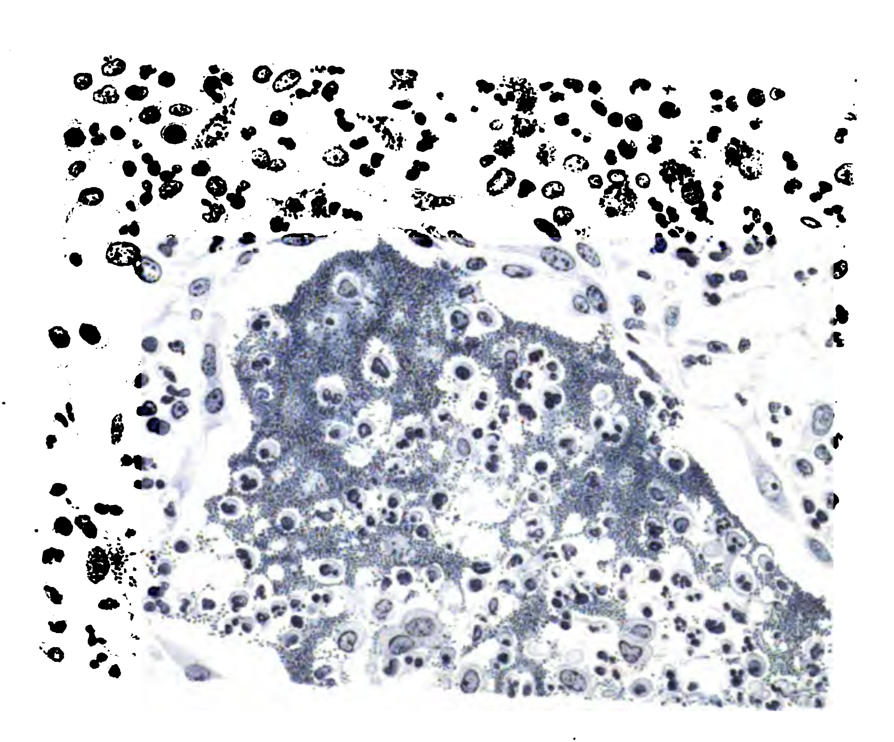


Fig. 26.

Dürck, Pest.

Verlag von Gustav Fischer, J

F. Reichhold, Lithogr. Kunstanstalt, M...

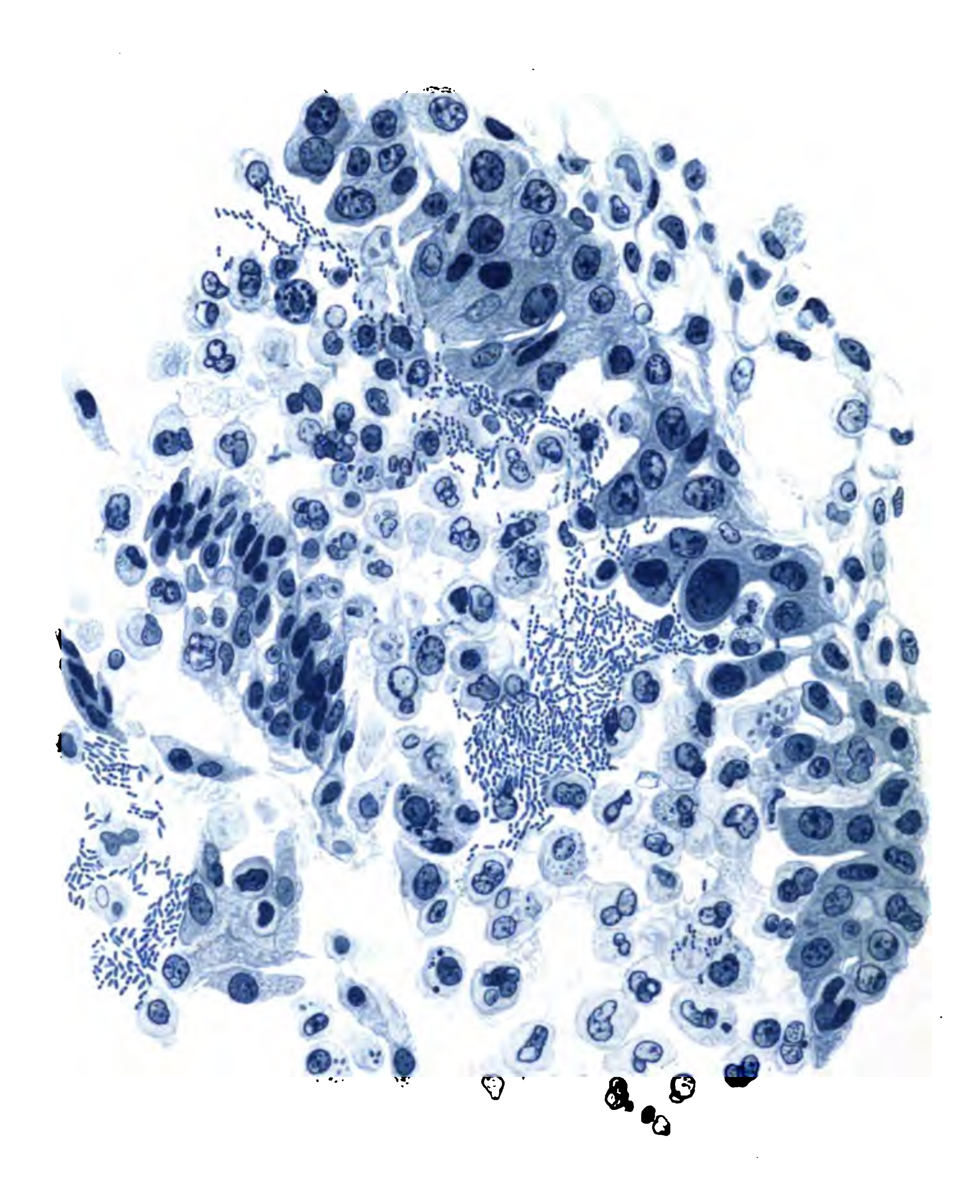


Fig. 27.

Dürck, Pest.

Verlag von Gustav Fischer, Jena



Fig. 28.



Fig. 32.

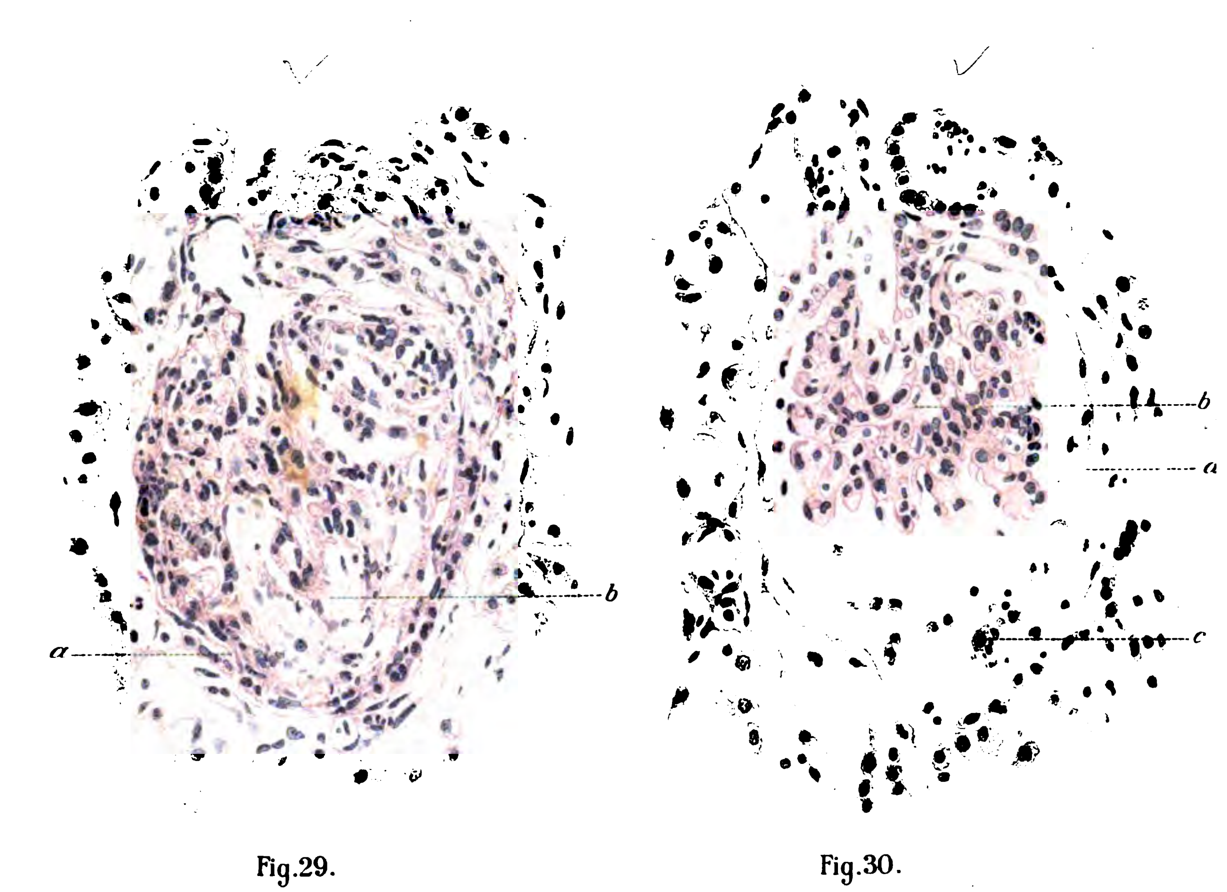


Fig. 29.

Fig. 30.

Fig. 31.

Dürck, Pest.

Verlag von Gustav Fis

F. Reichhold Lithogr. Kunstanstalt München.



